

Отзыв

официального оппонента 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

Диссертационная работа Белозёровой Джамили Наильевны посвящена изучению реакционной способности 1*H*-пиррол-2,3-дионов, конденсированных по [*e*]-стороне с бензоксазиновым или хиноксалиновым циклами, под действием *N,S*-бис-нуклеофильных реагентов, а именно тиосемикарбазида, 1- и 4-монозамещенных тиосемикарбазидов, тиосемикарбазонов ароматических альдегидов и кетонов, 2-аминотиофенола, *N*-ацетил-*L*-цистеина с целью синтеза оригинальных азотсодержащих гетероциклических соединений. Актуальность данного исследования не вызывает никакого сомнения ни с фундаментальной ни с практической точек зрения. Действительно, исходные гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионы являются высокофункционализированными соединениями с рядом активных электрофильных центров, по которым может протекать нуклеофильная атака. Принимая во внимание использование в работе в качестве нуклеофильных реагентов *N,S*-бис-нуклеофилов, количество возможных направлений взаимодействия реагентов становится очень внушительным. Изучение такого типа реакций, выявление их закономерностей и механизмов представляют несомненный интерес для органической химии в целом и химии гетероциклических соединений в частности. Практическая актуальность данной работы заключается в создании удобных препаративных методов синтеза неизвестных классов гетероциклов и изучении их практически полезных свойств.

Диссертация построена традиционно и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы из 196 наименований.

Во введении автором обосновывается актуальность выбранного направления исследований, описывается проблема, ставится цель работы и определяются задачи для ее выполнения.

Литературный обзор, в котором цитируется 119 источников, состоит из двух достаточно независимых частей. Первая часть посвящена рассмотрению литературных

данных по реакциям гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с бис-нуклеофилами, в том числе с *N,S*-бис-нуклеофилами. В этой части цитируются 25 источников и, насколько можно судить, все они являются публикациями одной пермской научной группы. В этой связи возникает законный вопрос, неужели в мировой науке никто не работает в области гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов? Может быть, следовало расширить эту часть литературного обзора и представить реакции этих соединений с моонуклеофилами или даже реакции любых пиррол-2,3-дионов с нуклеофилами? Это было бы весьма целесообразно с точки зрения лучшего понимания химии этих несомненно интересных структур. Вторая, большая часть литературного обзора, описывает использование 2-аминотиофенола, тиосемикарбазидов и их производных в синтезе *N,S*-гетероциклов и включает цитирование 94 источника. В качестве целевых *N,S*-гетероциклов автором диссертации рассматриваются только соединения тиазольного, тиазинового и тиазеинового рядов. Очевидно, что этот ряд не является полным, особенно в случае тиосемикарбазида и его производных. По обеим частям литературного обзора диссертант делает выводы. В частности, на Схемах 25 и 26 представлены ожидаемые структуры *N,S*-гетероциклов в реакциях гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с тиосемикарбазидами и 2-аминотиофенолом. Однако, следует заметить, что в большинстве реакций гетероциклизации тиосемикарбазид и его производные выступают как *N,N*-бис-нуклеофил. Почему автором диссертации совсем не рассматривалась такая возможность при планировании работы? В целом, выбор указанных тем обзора представляется обоснованным. Этот обзор охватывает литературу до 2024 года включительно, написан достаточно хорошо и дает целостное представление о состоянии исследований в указанной области органической химии в настоящее время. Литературные источники процитированы грамотно. В качестве замечаний по обзору хотелось бы отметить наличие небольших неточностей, ошибок, противоречивость при анализе некоторых литературных данных. Например, на стр. 18 утверждается, что “тиосемикарбазид содержит несколько реакционноспособных функциональных групп, включая тиоловую группу (SH), ... и иминную группу ($C^3=N^2H$)”. Далее в обзоре неоднократно упоминается тиоловая группа тиосемикарбазида. Ясно, что указанных групп в тиосемикарбазида нет, а вопрос о таутомерии тиосемикарбазида является надуманным, так как никаких надежных экспериментальных доказательств ее наличия до настоящего времени не имеется. Участие же тиосемикарбазида в реакциях как *S*-нуклеофила вовсе не требует его предварительного превращения в таутомер с SH группой. Что касается ошибок, то они присутствуют, в

частности, в формулах на Схемах 14, 15, 16, 17 и некоторых других. Читать литературный обзор было бы намного удобнее если бы диссертант пронумеровал соединения на схемах и эти номера, при необходимости, использовал в тексте.

Глава “Обсуждение результатов” посвящена описанию собственных результатов исследования. В качестве исходных соединений для проведения работы автор использовал 1*H*-пиррол-2,3-дионы, конденсированные по [e]-стороне с бензоксазиновыми и хиноксалиновыми фрагментами. Первая часть этой главы посвящена описанию синтезов 33 соединений. Для их получения автор использовал методы, ранее разработанные в научной группе. Синтез весьма репрезентативного количества исходных соединений положительно характеризует диссертанта. Такой набор создает солидную базу для последующего изучения их реакционной способности. С целью синтеза *N*-алкилзамещенных 3-ароилпирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4(5*H*)-трионов возникла необходимость разработать метод получения исходных 1-алкил-3-(ароилметил)хиноксалин-2-онов. С этой задачей автор диссертации успешно справился. Им была изучена реакция алкилирования соответствующих *N*1-незамещенных хиноксалин-2-онов, проведена оптимизация процесса с целью получения максимальной селективности и выхода продукта. Среди 33 исходных 1*H*-пиррол-2,3-дионов семь были синтезированы и охарактеризованы диссертантом впервые.

Значительная часть диссертации посвящена изучению взаимодействия гетарено[e]пиррол-2,3-дионов с тиосемикарбазидами и их производными. Так, диссертантом показано, что реакция указанных субстратов с незамещенным тиосемикарбазидом и 4-замещенными тиосемикарбазидами протекает с промежуточным раскрытием пиррольного кольца с последующей рециклизацией в производные пирролотиадиазола. В этом весьма интересном превращении тиосемикарбазида выступают в роли 1,4-*N,S*-бис-нуклеофилов. Автором проведена оптимизация этой реакции и получено 19 новых соединений, строение которых доказано физико-химическими методами, включая рентгеноструктурный анализ. Отмечу, что широкое использование диссертантом рентгеноструктурного анализа для установления структуры полученных соединений, образование которых заранее даже трудно предсказать, делает полученные в работе результаты очень достоверными. Автором также изучена реакция пирролобензоксазинтрионов с незамещенным тиосемикарбазидом и 4-замещенными тиосемикарбазидами и показано, что она протекает не селективно с образованием смесей различных продуктов. Это, несомненно, показывает многогранность и непредсказуемость изучаемых реакций.

Весьма интересная часть исследования посвящена изучению реакции пирролобензоксазинтрионов с 1-замещенными тиосемикарбазидами. Показано, что эта реакция протекает через раскрытие оксазинового кольца с последующей рециклизацией в два спиросоединения, содержащих тиазольный и тиогидантоиновый фрагменты. Проведена оптимизация реакции с целью селективного образования каждого из спиросоединений, получено 11 новых соединений, охарактеризованных методами ЯМР и РСтА. Предложена разумная схема образования указанных спиросоединений.

Неожиданные результаты были получены диссертантом при изучении взаимодействия пирролохиноксалинтрионов с 1-фенилтиосемикарбазидом. В качестве основных продуктов реакции были получены пиразол-3-карбоновые кислоты с умеренными выходами. Автором предложена схема протекания этого превращения, включающая раскрытие пиразольного цикла и фрагментацию 1-фенилтиосемикарбазида. Проведена оптимизация реакции с широким варьированием условий. Синтезировано 6 ранее неизвестных соединений, которые были надежно охарактеризованы.

Следующей частью исследований Белозёровой Д. Н. явилось изучение реакции пирролобензоксазинтрионов с тиосемикарбазами ароматических и гетероароматических альдегидов. Диссертант показал, что эта реакция протекает селективно через размыкание оксазинового кольца с последующим образованием интересных спиросоединений с тиазольным фрагментом. Всего было синтезировано 24 новых соединения. Это, несомненно, характеризует диссертанта как хорошего химика-синтетика.

Важная часть работы диссертанта включала исследование взаимодействия гетарено[с]пиррол-2,3-дионов с 2-аминотиофенолом. В случае пирролобензоксазинтрионов реакция протекала по типу рециклизации и приводила к образованию спиросоединений, содержащих бензотиазиновый фрагмент. Общность этой реакции показана на примере синтеза 10 новых соединений, строение которых подтверждено методами ЯМР спектроскопии и РСтА. Пирролохиноксалинтрионы реагируют с 2-аминотиофенолом с образованием конденсированных гетеросциклических систем, содержащих бензотиазепиновый и бензотиазольный фрагменты. Проведенная диссертантом оптимизация условий взаимодействия позволила выявить параметры для направленного получения каждого из гетероциклов. Всего было получено и надежно охарактеризовано 13 ранее неописанных соединений.

Заключительной частью собственных исследований диссертанта явилось изучение реакции гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с тиолами, в качестве которых использовались L-цистеин, *N*-ацетил-L-цистеин, тиофенол, меркаптаны. Было показано, что взаимодействие пирролобензоксазинтрионов с тислами, кроме L-цистеина, приводит к образованию 5-тиозамещенных 2-гидроксипиррол-2-онов. Белозёровой Д. Н. предложена разумная схема образования последних, которая включает нуклеофильное присоединение тиола по двойной связи C=C пиррольного кольца, гидролитическое расщепление оксазинового кольца с последующим декарбоксилированием. Диссертантом проведена оптимизация условий реакции, получено и охарактеризовано 16 новых соединений. Взаимодействие пирролохиноксалинтрионов с тиолами, изученное на примере тиофенола, протекает более предсказуемо и приводит к образованию продуктов нуклеофильного присоединения тиофенола по двойной связи C=C пиррольного кольца. В этой части работы синтезировано и надежно охарактеризовано 3 ранее неописанных соединения.

В результате проделанной Белозёровой Д. Н. синтетической работы ей было получено большое количество разнообразных и оригинальных гетероциклических соединений (более 100), строение которых доказано методами ^1H -, ^{13}C -ЯМР спектроскопии, РСтА, элементного анализа и сомнений не вызывает. Ей был детально изучен достаточно солидный ряд реакций, для многих из которых результат был трудно предсказуем. В большинстве случаев была проведена оптимизация условий превращений, позволяющая получать целевые продукты с максимально высокими выходами. Достаточно обоснованно звучат также основные положения и выводы диссертации. Они хорошо подкреплены экспериментальным материалом. Все это свидетельствует о высоком экспериментальном мастерстве автора представленной работы и хорошей теоретической подготовке. Экспериментальная часть диссертации содержит подробное описание всех экспериментов и характеристики всех полученных новых соединений. В целом, синтетическая часть работы диссертанта производит очень благоприятное впечатление, характеризуя автора данной работы как сложившегося химика-синтетика.

Несомненно важной частью работы диссертанта является поиск путей практического применения синтезированных соединений. Белозёровой Д. Н. было наработано и передано для изучения противомикробной (в том числе противотуберкулёзной), антиоксидантной и противовоспалительной активности более 50 новых соединений. В результате изучения выявлен ряд соединений с высокими показателями активностей. Далеко не каждая

диссертационная работа может похвастаться таким уровнем практической значимости! В этой связи осталось непонятным, почему автор диссертации ни в выводах, ни в разделе о практической значимости (в диссертации и в автореферате) не упоминает о проведенных исследованиях, а ограничивается скромной фразой “Полученные результаты потенциально могут быть использованы для создания новых лекарственных препаратов...”. Эту фразу можно было бы написать, не проводя титанической работы по наработке соединений (диссертантом) и по проведению исследований (биологами).

Работа написана весьма тщательно, хорошим литературным языком, содержит сравнительно небольшое количество ошибок и опечаток. Содержание диссертации достаточно полно отражено в 6 статьях, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК, а также 10 патентах. Автореферат диссертации соответствует ее содержанию.

По работе имеется небольшое количество замечаний:

1. В тексте диссертации и в таблицах 1-4, описывающих результаты экспериментов по оптимизации условий проведения ряда реакций, диссертант приводит выходы продуктов по данным ВЭЖХ с использованием дифенила как внутреннего стандарта. Однако методика, как это конкретно проводилось, в диссертации отсутствует. Какова точность и надежность определения выходов таким образом? Почему для определения выходов не применялась спектроскопия ЯМР, в частности, с использованием определенного количества внутреннего стандарта?

2. Для получения 1-алкил-3-(ароилметил)хиноксалин-2-онов диссертантом было проведено изучение реакции алкилирования соответствующих N1-незамещенных хиноксалин-2-онов (раздел 2.1.3) и на примере метилиодида было показано, что в реакции образуются продукты моно- и бис-метилирования. По этой части диссертации возникают вопросы. Наблюдались ли продукты бис-бензилирования при реакции с бензилгалогенидами? Почему отсутствует информация в обсуждении и в экспериментальной части какой алкилирующий реагент использовался для введения бензильной группы? Как проводилось разделение продуктов моно- и бис-алкилирования? Выходы продуктов моноалкилирования в экспериментальной части (стр. 66-67) относятся к сырым продуктам или продуктам после перекристаллизации из толуола?

3. В экспериментальной части для всех соединений, за исключением очищенных с использованием колоночной хроматографии, в качестве растворителя для

перекристаллизации после значений температур плавлений указан растворитель, в котором проводилась соответствующая реакция. При этом продукты выпадали из реакционной массы и были отфильтрованы. Следует ли из этого, что температуры плавления определялись для технических выделенных продуктов? Или же для ее определения вещества подвергались дополнительной перекристаллизации?

4. На мой взгляд, предложенная диссертантом схема образования пиразол-3-карбоновых кислот (стр. 43, Схема 38) не выглядит достаточно убедительной. В частности, предполагается, что реакция протекает через промежуточное образование тиоцианата **9**. Для этого соединения на Схему 37 представлен выход (30%), однако никаких доказательств его структуры не приводится, кроме фразы “Данное предположение согласуется с результатами анализа реакционной массы методом ВЭЖХ-МС” (стр. 42). Насколько надежен такой анализ? По моему опыту могу сказать, что этот тип соединений (α -тиоцианатоамиды) должен быть крайне нестабилен и вряд ли в масс-спектре даст пик молекулярного иона. Доказательство образования тиоцианата **9** могло бы включать регистрацию ^{13}C ЯМР спектра или ИК спектра упаренной реакционной смеси. Этими методами доказать наличие или отсутствие в реакции тиоцианата **9** вполне возможно. Также осталось непонятным о каком “гомолитическом разрыве связи $\text{N}^2\text{-C}^3$ 1-фенилтиосемикарбазида в ходе реакции” идет речь на стр. 42?

5. В работе встречаются отдельные опечатки, ошибки и неудачные выражения. В частности: (а) на стр. 63 порядок частот, на которых регистрировались спектры ЯМР, не соответствует порядку перечисления ядер (^1H , ^{13}C и ^{19}F); (б) “раствор суспензии гидразин моногидрата” (стр. 69); (в) “этанола, охлажденного на ледяной бане при 0 °С” (стр. 69); (г) “кипятили в виале в течение 4 ч” (стр. 81); (д) “Очищали с помощью перекристаллизации смесью ацетонитрила и этилацетата ...т.пл. 276-277 °С (ацетонитрил) ...т.пл. 266-268 °С (ацетонитрил)” (стр. 83, 84 и далее); (е) “осадок отфильтровывали, промывали апротонным растворителем” (стр. 65, 67, 70, 83, 86, 104, 113) (каким?); (ж) “фиолетовая суспензия исходного субстрата **4k** обесцвечивается” (стр. 52); (з) “заканчивается внутримолекулярной циклизацией тиазолидона” (стр. 20); (и) “ α -хлоралкоксильными соединениями” (стр. 21); (к) “олефиновый углерод при кратной связи”(стр. 23) и т.д.

Сделанные замечания не носят принципиального характера и никак не влияют на общую весьма положительную оценку работы Белозёровой Д. Н.

В целом, диссертационная работа Белозёровой Джамили Наильевны является научной квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для органической и прикладной химии. Работа представляет собой цельное законченное исследование, которое по актуальности поставленной задачи, глубине ее теоретической и экспериментальной проработки, объему, достоверности полученных результатов, новизне, уровню выполнения работы, а также практическим результатам удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (пп. 9-14 “Положения о порядке присуждения ученых степеней“, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Д-р хим. наук (02.00.03 - “Органическая химия”)

вед. н. сотр., профессор

Шуталев Анатолий Дмитриевич

Место работы: ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН»

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

Тел.: +7(499)137-29-44

e-mail: shad@ioc.ac.ru

Подпись А.Д. Шуталева заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения науки

Института органической химии им. Н.Д. Зелинского,

к.х.н.



Коршевец И.К.

27 августа 2025 г.