

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.218.02, СОЗДАННОГО  
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО  
НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ УФИМСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК  
МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № \_\_\_\_\_  
решение диссертационного совета от 24 сентября 2025 г. № 148

О присуждении Белозёровой Джамиле Наильевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Синтез *N,S*-гетероциклов на основе реакций гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов» в виде рукописи по специальности 1.4.3. Органическая химия принята к защите 28 мая 2025 г. (протокол заседания № 141) диссертационным советом 24.1.218.02, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (450054, г. Уфа, проспект Октября, 71; диссертационный совет создан в соответствии с приказом № 370/нк от 20 декабря 2018 г.).

**Соискатель** – Белозёрова Джамиля Наильевна, 1996 года рождения. В 2019 году соискатель окончила химический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет» с присвоением квалификации «Магистр» по направлению 04.04.01 Химия. В период подготовки диссертации с 01.09.2019 г. по 31.08.2023 г. соискатель Белозёрова Джамиля Наильевна обучалась в очной аспирантуре Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет». С 2020 г. Белозёрова Джамиля Наильевна работала в должности инженера-исследователя кафедры органической химии, с 2022 г. в должности ассистента кафедры неорганической химии, химической технологии и техносферной безопасности, а с 2025 г. в должности ассистента кафедры органической химии химического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет».

Диссертация выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет» (ПГНИУ), в лаборатории синтеза сложных органических молекул.

**Научный руководитель** – Машевская Ирина Владимировна, доктор химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, профессор, декан

химического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет» (ПГНИУ).

**Официальные оппоненты:**

**Бургарт Янина Валерьевна** – доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), главный научный сотрудник, заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН» (ФГБУН ИОС УрО РАН).

**Шуталев Анатолий Дмитриевич** – доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории направленной функционализации органических молекулярных систем Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН).

**дали положительные отзывы на диссертацию.**

В отзывах оппонентов указано, что диссертация Белозёровой Джамили Наильевны «Синтез *N,S*-гетероциклов на основе реакций гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов» представляет собой законченное научное исследование, в котором на основании выполненных автором исследований решена важная задача в области органической химии: разработаны синтетические протоколы для получения пирролотиадиазолов, спиропирролотиагидантоинов, спиропирролотиазолов, спиропирролобензотиазинов, пиразол-3-карбоновых кислот, гетероаннелированных бензотиазолов и бензотиазепинов, 5-тиозамещенных 2-гидроксипиррол-2-онов, которые могут быть востребованы как химические реагенты или субстанции для дальнейшего создания лекарственных средств. Кроме того, прикладной интерес представляют данные по антимикробной, антиоксидантной и противовоспалительной активности синтезированных соединений. Представленная работа по своей актуальности тематики, научной новизне, значению для науки и практики, объему и уровню соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а её автор, Белозёрова Джамили Наильевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

**Ведущая организация** – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова» (ФГБОУ ВО СОГУ) (г. Владикавказ) в своем положительном отзыве, подписанном Абаевым Владимиром Таймуразовичем, доктором химических наук (02.00.03 – Органическая химия), профессором, заведующим кафедрой фундаментальной и медицинской химии указала, что диссертационная работа Белозёровой Джамили Наильевны «Синтез *N,S*-гетероциклов на основе реакций гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов» соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия и представляет собой актуальную, логически завершённую научно-квалификационную работу, творческую и содержательную, вносит существенный вклад в химию природных соединений. В заключении отмечается,

что диссертация соискателя Белозёровой Джамили Наильевны «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 пп.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ No 842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции), а ее автор, Джамили Наильевна Белозёрова, безусловно заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Соискатель имеет **32** опубликованные работы, в том числе по теме диссертации опубликовано **6** статей в научных рецензируемых изданиях, индексируемых Web of Science (Clarivate Analytics) и Scopus (Elsevier), **1** статья в журнале, входящий в РИНЦ, тезисы **15** докладов на международных и российских конференциях, получено **10** патентов РФ на изобретения. В публикациях полностью освещены все основные аспекты диссертационной работы, представлены результаты анализа данных, полученных при проведении экспериментальных исследований. Все результаты, выносимые на защиту, опубликованы в виде статей в рецензируемых научных журналах. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

#### **Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1. Switchable synthesis of benzothiazoles, benzothiazines and benzothiazepines through the reaction of hetareno[*e*]pyrrole-2,3-diones with *o*-aminothiophenol / **D. N. Belozeroва**, P. V. Sukhanova, M. V. Dmitriev [et al.]. – DOI 10.1002/slct.202304753 // 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.]. – DOI 10.1002/slct.202103243 // 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 [et al.]. – DOI 10.1007/s11094-020-02186-y // 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.]. – DOI 10.1002/slct.201902900 // ChemistrySelect. – 2019. – V. 4. – №. 43. – PP. 12774-12778.

5. Synthesis of spiro[pyrrole-2,5'-thiazoles] by heterocyclization of pyrrolobenzoxazinetriones with aromatic aldehyde thiosemicarbazones / **D. N. Lukmanova**, Y. I. Prikhod'ko, M. V. Dmitriev [et al.]. – DOI 10.1134/S1070428019010135 // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2019. – V. 55. – №. 1. – PP. 108-114.

6. Synthesis of spiro[pyrrole-2,5'-thiazoles] by heterocyclization of pyrrolobenzoxazinetriones with salicylaldehyde thiosemicarbazone / **D. N. Lukmanova**, Y. I. Prikhod'ko, I. V. Mashevskaya [et al.]. – DOI 10.1134/S1070428017120247 // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2017. – V. 53. – №. 12. – PP. 1903-1904.

### На автореферат диссертации поступило 6 отзывов от:

канд. хим. наук (1.4.3. Органическая химия), доцента-исследователя кафедры органической химии факультета физико-математических и естественных наук Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) Зайцева Владимира Петровича; канд. хим. наук (02.00.03 – Органическая химия), старшего научного сотрудника кафедры физической органической химии Института химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (СПбГУ) Байкова Сергея Валентиновича; д-ра хим. наук (02.00.03 – Органическая химия), профессора, заведующего отделом органического синтеза «Института технической химии УрО РАН» - филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук Шкляева Юрия Владимировича; д-ра хим. наук (02.00.03 – Органическая химия), ведущего научного сотрудника лаборатории азотсодержащих соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН) Газиевой Галины Анатольевны; д-ра хим. наук (02.00.03 – Органическая химия), ведущего научного сотрудника отдела химического материаловедения НИИ физики и прикладной математики Института естественных наук и математики ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина» (УрФУ) Коротаева Владислава Юрьевича; д-ра хим. наук (02.00.03 – Органическая химия), доцента, заведующего кафедрой органической и аналитической химии химико-фармацевтического факультета ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» Аксенова Николая Александровича.

### В положительных отзывах ведущей организации и на автореферат диссертации имеются следующие вопросы, замечания и пожелания:

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 N<sup>4</sup>-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.

6. Автор не вполне удачно выбрал расположение и нумерацию стартовых соединений **2** и **4** в тексте автореферата. Так, логичнее было бы сначала описать синтез пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4(5*H*)-трионов **4**, а потом бензо[*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4оксазин-1,2,4-трионов **2**, т.к. все последующие превращения начинаются именно с пирролохиноксалинтрионов **4**. Также непонятна фраза на странице 7 о том, что «соединение **4j** получено нами впервые». Если соединения **4f-i,k-s** уже были получены ранее, нужно привести ссылку на их получение.

7. Диссертантом не уточняется, продукты, имеющие 1 ассиметрический атом углерода (например, **6**, **15-17**), получены в виде рацематов или в виде индивидуальных энантиомеров (есть ли энантиомерный избыток)? Почему для некоторых структур, определенных методом PCA, даны номера кристаллографической базы данных (CCDC), а для некоторых нет?

8. На странице 11 автор не приводит упомянутый в тексте механизм образования тиогидантиона **8b** из тиазола **7b**, достаточно ли одного примера для установления механизма?

9. Было бы интересно при проведении реакции, указанной на схеме 9 зафиксировать выделяющийся HSCN и провести эту реакцию в присутствии фенилгидразина.

10. На схеме 12 представлены предполагаемые пути образования соединений **14a** и **15a**. На основании каких данных (литературных, квантово-химических расчетов) предложены изображенные трансформации? Кроме того, подобный вопрос справедлив и для реакций, изображенных на схемах 4, 9 и 15.

11. На странице 11 сказано, что «структура соединений **7** была подтверждена данными PCA на примере соединения **8a** (Рисунок 3)». Не совсем понятно, как было сделано данное заключение.

12. На схемах 15 и 16 время реакции гидролиза обозначено, как «на ночь», тогда как для всех остальных реакций (все остальные схемы) указано конкретное время. Например, реакция, изображенная на схеме 6 проводилась в течение 12 часов. Значит ли это, что время для процесса гидролиза не так существенно?

13. Почему для полученных соединений изучались именно противомикробные, антиоксидантные и противовоспалительные свойства?

14. Не совсем корректно выносить на защиту исследование биологической активности синтезированных соединений. Положения, выносимые на защиту, должны включать какие-то результаты этого исследования.

15. Проводились ли реакции пирролобензоксазинтрионов с N(4)-замещенными тиосемикарбазидами? Если да, то каковы результаты?

16. Проводились ли реакции пирролохиноксалинтрионов с тиосемикарбазами альдегидов и кетонов?

17. Можно ли из соединений **12** (спиро-пирролотиазолов) получить соответствующие тиогидантоины аналогично превращению тиазола **7** в тиогидантоин **8**?

18. Сокращение "к.т" для "комнатной температуры" не является общепринятым в русскоязычной научной литературе.

19. Стр. 11, методом РСА подтверждена структура соединений **8**, а не соединений **7**.

20. На странице 17 в разделе противомикробная активность присутствует *Candida albicans*, которая относится к грибковым инфекциям.

21. Стр. 11, Схема 9. Выход целевых соединений **10** представляется достаточно низким. Пробовали ли авторы использовать какие-либо катализаторы в данном процессе? Помимо этого, представляется, что данный результат можно получить непосредственно с использованием фенилгидразина.

Соискатель Белозёрова Джамия Наильевна ответила на все замечания, указанные в отзыве ведущей организации и отзывах на автореферат диссертации. При ответе соискатель согласилась с замечаниями 3-6, 18, 19. На остальные ответила и привела собственную аргументацию (вопросы 1, 2, 7-17, 20, 21):

Ответ на вопрос 1: Прямое алкилирование пирролохиноксалинтрионов проводить значительно сложнее, поскольку N-незамещенные субстраты **4** обладают низкой растворимостью. Также данные соединения являются высоко реакционноспособными, что ограничивает использование некоторых растворителей при работе с ними.

Ответ на вопрос 2: Присутствие побочного хиноксалин-2-она **3a** в данной реакции возможно из-за образующейся в результате реакции молекулы воды, которая приводит к гидролизу исходного пирролохиноксалинтриона и его деградации до хиноксалин-2-она.

Ответ на вопрос 7: Продукты, имеющие асимметрический атом углерода, были выделены в виде рацемата. Номера кристаллографической базы данных (CCDC) приведены для структур, которые уже опубликованы. Мы регистрируем наши соединения в упомянутой базе непосредственно перед отправкой рукописи статьи.

Ответ на вопрос 8: Механизм образования тиогидантоина **8b** из тиазола **7b** подробно описан в работе наших коллег на примере продуктов взаимодействия пирролобензоксазинтрионов с тиомочевинной. В нашей работе мы ограничились подтверждением на одном примере.

Ответ на вопрос 9: Данная реакция проводилась с фенилгидразином. Анализ реакционной смеси методом ВЭЖХ показал образование пиразол-3-карбоновой кислоты с низким выходом.

Ответ на вопрос 10: На основании общехимических соображений и литературных данных.

Ответ на вопрос 11: Это опечатка.

Ответ на вопрос 12: Необходимое время 10-24 ч, некорректное использование термина.

Ответ на вопрос 13: Доступность методов исследования, а также наличие структурных аналогов с соответствующей активностью.

Ответ на вопрос 14: Мы считаем, что значимым результатом проведенного исследования стало выявление биологически активных соединений среди синтезированных образцов.

Ответ на вопрос 15: Реакции пирролобензоксазинтрионов с тиосемикарбазидом и его N<sup>4</sup>-замещенными производными исследовались. К сожалению, реакции протекают неселективно, сместить равновесие в сторону какого-либо направления реакции не удастся, выделить и охарактеризовать продукты реакции также не удастся.

Ответ на вопрос 16: Взаимодействие пирролохиноксалинтрионов и тиосемикарбазонов альдегидов и кетонов обнаружено не было. Любые попытки оптимизации условий приводили к образованию исходных хиноксалин-2-онов **3**.

Ответ на вопрос 17: Мы проводили соответствующие опыты и не зафиксировали превращение спиро-пирролотиазолов **12** в тиогидантоины аналогично соединениям **7** и **8**.

Ответ на вопрос 20: Противомикробные препараты включают в себя антибиотики, противовирусные, противогрибковые и противопротозойные препараты.

Ответ на вопрос 21: В каталитических количествах использовались добавки Et<sub>3</sub>N, CH<sub>3</sub>COOH, CF<sub>3</sub>COOH, TsOH. К сожалению, никакого существенного увеличения выхода целевого продукта **10** зафиксировать не удалось.

Во всех отзывах отмечается актуальность, научная новизна, достоверность сделанных выводов, практическая значимость, а также соответствие требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), а также то, что автор диссертационной работы, Белозёрова Джамиля Наильевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

**Выбор официальных оппонентов** обосновывается тем, что доктор химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, старший научный сотрудник по специальности 02.00.03 – Органическая химия, заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт

органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН» (ФГБУН ИОС УрО РАН) **Бургарт Янина Валерьевна** является ведущим специалистом в области химии гетероциклических соединений. Автор более 200 научных публикаций и авторских свидетельств на изобретения и патентов.

Доктор химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, профессор по специальности 02.00.03 – Органическая химия, ведущий научный сотрудник лаборатории направленной функционализации органических молекулярных систем Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН), ведущий научный сотрудник лаборатории анализа радиоактивных материалов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук (ИФХЭ РАН) **Шуталев Анатолий Дмитриевич** является ведущим специалистом в области органического синтеза, автор более 100 научных работ, среди которых заметное место занимают работы, связанные с синтезом гетероциклических соединений.

**Выбор ведущей организации** обоснован тем, что в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова» (ФГБОУ ВО СОГУ) на высоком уровне проводятся исследования в области химии гетероциклических соединений.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

**обоснован подход и разработан** дивергентный способ получения бензотиазолов и бензотиазепинов на основе взаимодействия пирролохиноксалинтрионов с *o*-аминотиофенолом;

**предложен** эффективный способ получения тиадиазолов на основе реакции пирролохиноксалинтрионов с тиосемикарбазидом и его  $N^4$ -производными;

**разработан** способ получения бензотиазинов с высокими выходами реакцией пирролобензоксазинтрионов с *o*-аминотиофенолом, протекающей в мягких условиях;

**впервые разработана** методика селективного  $N^1$ -алкилирования 3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-онов, содержащих ароильный фрагмент;

**впервые продемонстрирована** двойственная реакционная способность  $N^1$ -замещенных тиосемикарбазидов, реагирующих как *N,N*- и *N,S*-бинуклеофилы с пирролобензоксазинтрионами с образованием тиогидантоинов и спиро-тиазолов соответственно;

**впервые исследовано** взаимодействие пирролохиноксалинтрионов в реакции с  $N^1$ -замещенным тиосемикарбазидом, в ходе которой образуются пиразол-3-карбоновые кислоты;

взаимодействием пирролобензоксазинтрионов с тиосемикарбазонами ароматических, гетероароматических альдегидов и кетонов **впервые получены** спиро-тиазолы с высокими выходами;

**разработан** новый метод синтеза 5-тиозамещенных 3-гидроксипиррол-2-онов на основе взаимодействия гетарено[е]пиррол-2,3-дионов с тиолами, в том числе *N*-ацетил-L-цистеином;

**проведена** первичная оценка биологической активности некоторых синтезированных соединений; **найденно**, что соединение-лидер ряда спиро-тиазолов обладает наибольшим среди всех изученных соединений ингибирующим действием в отношении *S. aureus* в концентрации 7,8 мкг/мл, а также обладает низкой токсичностью (менее 5000 мг/кг), дополнительно **обнаружено**, что наибольшей микобактерицидной активностью обладает соединение ряда 3-гидроксипирролонов в концентрации 20,0 мкг/мл, которое полностью подавляет рост возбудителя туберкулеза в течение всего инкубационного времени в течение 41 дня; **установлено**, что соединение ряда спиро-тиазолов проявляет умеренную антиоксидантную активность в отношении свободного радикала DPPH и выраженный антиоксидантный эффект; **найденно**, что выраженной противовоспалительной активностью обладают два соединения-лидера, содержащие фрагменты спиро-тиазолов и бензотиазинов.

**Теоретическая значимость исследования** заключается в том, что впервые систематизированы и обобщены данные о взаимодействии гетарено[е]пиррол-2,3-дионов с *N,S*-бинуклеофилами (незамещенным тиосемикарбазидом, *N*<sup>1</sup>- и *N*<sup>4</sup>-замещенными тиосемикарбазидами, тиосемикарбазонами альдегидов и кетонов, *o*-аминотиофенолом), что позволяет расширить знания о реакционной способности данного класса соединений. Установлено, каким образом структура реагентов и условия проведения реакций влияют на регионаправленность химических трансформаций.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

**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.

Разработанные способы получения описанных гетероциклических соединений и их противомикробные, противотуберкулезные и противовоспалительные свойства подтверждены патентами РФ: № 2759008, № 2759006, № 2763739, № 2778090, № 2783241, № 2783288, № 2767542, № 2783263, № 2827550, № 2830076.

Перспективы дальнейшей работы по теме диссертационного исследования заключаются в расширении возможностей применения разработанных методов и полученных гетероциклических систем в области медицинской химии и фармацевтики.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:**

результаты **экспериментальных работ** однозначно подтверждены с помощью современных физико-химических методов исследования структур соединений. Строение всех впервые полученных веществ доказано методами ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного и элементного анализа. Выделение и

очистка соединений осуществлялись методами экстракции, осаждения, колоночной хроматографии и перекристаллизации;

**идея работы базируется** на использовании гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов в качестве полиэлектрофильных субстратов для построения пяти-, шести- и семичленных *N,S*-гетероциклических соединений;

**использованы** современные данные научных исследований по теме диссертации, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, в том числе с применением современных систем сбора и обработки информации (электронные базы данных Scopus (Elsevier), Web of Science (Clarivate Analytics)).

**Личный вклад соискателя состоит** в непосредственном участии в систематизации литературных данных, планировании и проведении эксперимента, анализе полученных результатов, их апробации на конференциях, написании научных статей и патентов.

**В ходе защиты и обсуждения** диссертации официальными оппонентами и членами диссертационного совета были высказаны следующие **критические замечания и вопросы**:

1. 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 <sup>1</sup>H приведены без отнесения сигналов протонов.

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

3. 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.

4. 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.

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

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

7. Не понятно, как устанавливалась структура невыделенных соединений **Зра**, **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 **Зра**, для синтеза которого автором были подобраны оптимальные условия?

8. 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?

9. Почему не исследовались реакции пирролобензоксалинтрионов с тиосемикарбазидом и его N<sup>4</sup>-замещенными производными?

10. Почему в реакции вводили цистеин, а не более простые N,S-реагенты, например, аминотиоэтанол?

11. 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?

12. 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?

13. 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 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?

14. В экспериментальной части для всех соединений, за исключением очищенных с использованием колоночной хроматографии, в качестве растворителя для перекристаллизации после значений температур плавления 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?

15. 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 ( $\alpha$ -тиоцианатоамиды) должен быть крайне нестабилен и вряд ли в масс-спектре даст пик молекулярного иона. Доказательство образования тиоцианата 9 могло бы включать регистрацию  $^{13}\text{C}$  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?

16. 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 ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{19}\text{F}$ ); (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 4к обесцвечивается" (стр. 52); (з) "заканчивается внутримолекулярной циклизацией тиазолидона" (стр. 20); (и) "

$\alpha$ -хлоралкоксильными соединениями" (стр. 21); (к) "олефиновый углерод при кратной связи" (стр. 23) и т.д.

17. Температура плавления соединения **14a** 240°C, а для соединения **14b** – 186°C. Если мы сравниваем соединения **14c** и **14d**, то температура, наоборот, повышается от 205°C до 263°C, хотя в структуру вводится метил- и соединения **14a,b** содержат *N*-Ph, а соединения **14c,d** – *N*-Bn фрагменты. Как Вы объясняете изменения физико-химических свойств в рядах очень похожих соединений?

18. Соединения **14** содержат асимметричный атом углерода, тогда они должны существовать в виде 2-х энантиомеров?

19. Проводились ли исследования методом РСА для соединений **14**? Возможно ли по данным РСА увидеть правый энантиомер или левый?

20. РСА проводился не для всех соединений?

21. В какой среде проводили испытания на противомикробную активность? Что Вы можете сказать по поводу растворимости? Каким образом Вам удавалось растворить эти вещества до нужной концентрации, чтобы они проявляли свою биологическую активность? Насколько они растворимы в воде?

22. Пробовали ли протонировать соединения, содержащие пиридиновый фрагмент? Переводили ли их в соль?

23. Вы осуществляли направленный синтез под определённые хемотипы, ближайшие аналоги которых известны в лекарственных средствах? Это был просто случайный поиск? Или это делалось под какие-то конкретные биологические мишени?

24. Ваши соединения работают лучше по грамположительным или по грамотрицательным бактериям? Определяли ли токсичность синтезированных соединений?

25. Образуются ли продукты диметилирования по атому азота в первом и четвертом положениях?

26. Есть какие-то идеи, почему продукт алкилирования по атому азота в четвертом положении **3pb** не образуется? И почему не образуется продукт диметилирования по атому азота в первом и четвертом положениях?

27. Когда Вы берёте в реакцию чистый энантиомер цистеина, у Вас должен происходить кинетический контроль. То есть один из энантиомеров лучше вступает реакцию, другой хуже. А в Вашей реакции диастереомеры получились в соотношении 1 к 1. Почему так?

Соискатель согласился с замечаниями 1, 2, 4-6, 16. На остальные ответил и привел собственную аргументацию (вопросы 3, 7-15, 17-27):

Ответ на замечание 3: Основной целью использования метода РСА в нашей работе являлось подтверждение структуры синтезированных соединений.

Ответ на вопрос 7: Соединение **3pa** было получено в оптимальных условиях, выделено и охарактеризовано в рамках нашего исследования, описанного в статье 2019 года в *ChemistrySelect*. Эти данные не были включены в обсуждение результатов

диссертационной работы, поскольку из диметилзамещенного хиноксалона **Зра** нельзя получить объекты нашего исследования – пирролохиноксалинтрионы **4**.

Структура невыделенного аддукта **9** была установлена методом ВЭЖХ с регистрацией молярной массы (300 г/моль). Данные масс-спектрометрии, а также соотнесение структуры тиосемикарбазида и продукта реакции, содержащего лишь фрагмент гидразина, позволили предположить нам структуру соединения **9**.

Ответ на вопрос 8: Мы предполагаем, что бинуклеофил может атаковать кетонный карбонил обратимо с образованием аддукта, при этом атака амино-группы *o*-аминотиофенола протекает необратимо с раскрытием пиррольного цикла и образованием устойчивого бензотиазола **15**.

Ответ на вопрос 9: Реакции пирролобензоксазинтрионов с тиосемикарбазидом и его N<sup>4</sup>- замещенными производными исследовались в эквимольных соотношениях, а также 1:2 и 2:1. К сожалению, реакции протекают неселективно, сместить равновесие в сторону какого-либо направления реакции не удастся, выделить и охарактеризовать продукты реакции также не удастся.

Ответ на вопрос 10: Аминотиозтанол, как 1,4-*N,S*-бинуклеофил также был введен в реакцию с гетаренопирролдионами. Аналогично *o*-аминотиофенолу, взаимодействие с пирролобензоксазинтрионами приводит к образованию тиазинов. Результаты не включены в работу, поскольку выходы продуктов данной реакции низкие, процесс протекает менее селективно.

Ответ на вопрос 11: Для тестов, направленных на определение противомикробной активности полученных соединений, использовались разные тесты, разные штаммы микроорганизмов (например, *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Candida albicans* (РКПГУ 1353/1277) в лаборатории Бактерицид на базе нашего университета и *Staphylococcus aureus* ATCC 43300 и *Candida albicans* ATCC 90028 в университете Квинсленда (Австралия).

В Таблице 9 допущена ошибка.

Самые перспективные соединения с точки зрения исследованной биологической активности – 3-гидроксипирролоны, активные в отношении туберкулеза. Модифицировать для усиления противотуберкулезного действия можно варьированием заместителей в бензоксазиновом и ацильном фрагментах исходных пирролобензоксазинтрионов, а также заменой бензоксазинового цикла субстрата на оксазиновый и бензооксазепиновый.

Ответ на вопрос 12: Работу по оптимизации условий для соединений **Зр**, тиадиазолов **6**, пиразол-3- карбоновых кислот **10**, бензотиазепинов **14** и бензотиазолов **15** проводили с использованием дифенила в качестве внутреннего стандарта. Методика проведения включала в себя приготовление калибровочных растворов известной концентрации, расчет отношений площадей пиков, затем построение калибровочных графиков. Данные выходов по ВЭЖХ и выделенных веществ соотносились, поэтому мы считаем, что такой способ достаточно надежен. Для определения выходов не применялась спектроскопия ЯМР, поскольку пробоподготовка для такого метода осуществляется сложнее, имеется необходимость упаривать растворитель, возможно

перекрытие сигналов и наличие ошибок при интегрировании и недостаточной интенсивности пиков соединений в сравнении с сигналом растворителя.

Ответ на вопрос 13: В работе, к сожалению, действительно отсутствует расшифровка алкилгалогенида. Для введения бензильной группы использовался бензилхлорид. Реакцию проводили в уже оптимизированных условиях, поэтому анализ с использованием хроматомасс-спектрометрии реакционной массы не проводился. При выделении кристаллизовались продукты моноалкилирования в чистом виде без примесей продуктов диалкилирования. Выходы продуктов моноалкилирования в экспериментальной части относятся к продуктам после перекристаллизации из толуола.

Ответ на вопрос 14: Продукты реакции были выделены из реакционной массы и не подвергались дополнительной перекристаллизации в случае чистых соединений. Чистота синтезированных соединений подтверждалась методами ЯМР и ВЭЖХ (содержание примесей не более 3-5%).

Ответ на вопрос 15: Структура невыделенного аддукта **9** была предположена на основании анализа методом ВЭЖХ с регистрацией молярной массы (300 г/моль) при мягкой ионизации методом электрораспыления. Также были зарегистрированы дочерние ионы без фрагмента тиоцианата. Данные масс-спектрометрии, а также соотнесение структуры тиосемикарбазида и продукта реакции, содержащего лишь фрагмент гидразина, позволили предположить нам структуру соединения **9**.

«Гомолитический разрыв связи  $N^2-C^3$  1-фенилтиосемикарбазида в ходе реакции» – опечатка.

Ответ на вопрос 17: Температуру плавления соединения **14b** измеряла повторно, указанный интервал температур был подтвержден. С чем это связано, к сожалению, я не знаю. Такой задачи перед нами не стояло.

Ответ на вопрос 18: Во всех случаях мы выделяли рацемат.

Ответ на вопрос 19: РСА для соединений ряда **14** был проведен и представлен в материалах работы. Соединение **14b** существует в виде рацемата.

Ответ на вопрос 20: РСА проводили только для одного соединения из ряда. Подтверждением того, что все остальные соединения являются соединениями одного ряда, было сравнение  $^1H$  и  $^{13}C$  спектров ЯМР. Также в некоторых случаях использовали ВЭЖХ.

Ответ на вопрос 21: Испытания проводили в водной среде. В воде они достаточно плохо растворимы. Растворяли их при помощи изначально приготовленных растворов в ДМСО (диметилсульфоксиде).

Ответ на вопрос 22: Нет, не пробовали.

Ответ на вопрос 23: Отвечу на примере бензотиазинов, которые содержали в своём составе гидроксипирролоновый фрагмент. Это делалось целенаправленно для изучения противотуберкулезной активности, поскольку оба фрагмента являются фармакофорными и проявляют активность в отношении микобактерий туберкулеза. Если говорить в общем, первоначально была идея синтезировать *N,S*-гетероциклы, производные которых являются биологически активными агентами широкого спектра

действия. По большому счёту, мы не старались приблизиться к конкретному аналогу или биологической мишени.

Ответ на вопрос 24: Информацией по воздействию соединений на грамположительные или грамотрицательные бактерии я не владею и уточню, спасибо за вопрос. На примере соединений ряда **12** изучалась острая токсичность. Установлено, что наши соединения являются малотоксичными или нетоксичными. Дополнительно известно, что производные наших субстратов **2** и **4** неоднократно изучались на предмет острой токсичности, и они были нетоксичными или малотоксичными.

Ответ на вопрос 25: Образование продуктов диметилирования по атому азота в первом и четвертом положениях не наблюдалось. Если мы используем более, чем двукратный эквивалент метилиодида, то направление реакции смещается в сторону образования хиноксалона **3pa**, продукту диалкилирования по атому азота в первом положении и экзо-метиновому фрагменту. В нашей статье в *ChemistrySelect* приведены данные о получении и свойствах данного соединения.

Если мы используем небольшой избыток метилиодида, то происходит селективное метилирование хиноксалона **3p** по атому азота в первом положении.

Ответ на вопрос 26: Продукт алкилирования по атому азота в четвертом положении **3pb** образуется при взаимодействии иных реагентов – 5-арилфуран-2,3-дионов с *N*-метилфенилендиамином. Алкилирование  $N^4$ -метилхиноксалона небольшим избытком метилиодида с использованием двукратного избытка карбоната калия приводит к образованию продукта диметилирования по атому азота в первом и четвертом положениях.

Ответ на вопрос 27: *N*-ацетил-L-цистеин энантимерно чистый, то есть один энантиомер (L), реагент покупной, мы его сами не синтезировали, но однозначно знаем его конфигурацию. Следовательно, в реакции с пирролобензоксазинтрионами с образованием 3-гидроксипирролонов возможно образование только двух диастереомеров. Соотношение 1:1 определяли по спектрам ЯМР сравнением площадей пиков и их интенсивностей.

Диссертационная работа Белозёровой Джамиле Наильевны «Синтез *N,S*-гетероциклов на основе реакций гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов» полностью соответствует критериям, содержащимся в пунктах 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 в действующей редакции.

На заседании 24 сентября 2025 г. диссертационный совет принял следующее решение: за решение задачи по разработке эффективных способов получения  $N^1$ -алкилзамещенных хиноксалин-2-онов, конденсированных тиадиазолов, тиогидантоинов, спиро-пирролотиазолов, пиразол-3-карбоновых кислот, спиротиазолов, бензотиазолов, бензотиазинов, бензотиазепинов и 5-тиозамещенных 2-гидроксипиррол-2-онов, имеющей важное научное и практическое значение в области органической химии, присудить Белозёровой Джамиле Наильевне ученую степень

кандидата химических наук по научной специальности 1.4.3. Органическая химия (Химические науки).

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 5 докторов наук по профилю защищаемой специальности (1.4.3. Органическая химия), участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 0 человек, проголосовали: за – 16, против – нет, воздержавшихся – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председательствующий на заседании,  
заместитель председателя диссертационного совета  
24.1.218.02, д-р хим. наук, доцент



 / Парфенова Людмила Вячеславовна

Ученый секретарь диссертационного совета  
24.1.218.02, д-р хим. наук, доцент

 / Травкина Ольга Сергеевна

24.09.2025