

В диссертационный совет 24.1.092.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук Д.х.н., академику РАН Егорову М.П.

СОГЛАСИЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА


Я, Белоглазкина Елена Кимовна, доктор химических наук, профессор, заведующая лабораторией биологически активных органических соединений Химического факультета МГУ им М.В. Ломоносова, даю свое согласие выступить в качестве официального оппонента по диссертации Кувакина Александра Сергеевича на тему: «Гетероциклические семикарбазиды и тиосемикарбазиды» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия и предоставить отзыв в диссертационный совет в установленном порядке.

В соответствии с Федеральным законом от 27.07.2006 № 152-ФЗ «О персональных данных» настоящим даю согласие на обработку моих персональных данных в целях включения в аттестационное дело для защиты диссертации соискателя. Согласие распространяется на следующие персональные данные: фамилия, имя, отчество; ученая степень; ученое звание; шифр специальности, по которой защищена диссертация; место основной работы; должность; контактный телефон, e-mail; научные публикации.

Также подтверждаю, что даю согласие на размещение полного текста отзыва на диссертацию и сведений об официальном оппоненте на сайте (портале) Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» по адресу <https://zioc.ru/events/novosti-dissertacionnyix-sovetov> с момента подписания настоящего согласия.

Приложение: сведения об официальном оппоненте
Доктор химических наук, проф., заведующая лабораторией биологически активных органических соединений Химического факультета МГУ им М.В. Ломоносова

 / Белоглазкина Е.К.

Личную подпись 
ЗАВЕРЯЮ: 
Нач. отдела делопроизводства
химического факультета МГУ

Самошина Д.Х.

Сведения об официальном оппоненте
 по диссертации Кувакина Александра Сергеевича
 «Гетероциклические семикарбазиды и тиосемикарбазиды»
 по специальности 1.4.3 – Органическая химия
 на соискание ученой степени кандидата химических наук

Фамилия, имя, отчество	Белоглазкина Елена Кимовна
Гражданство	РФ
Ученая степень, наименование отрасли наук, научных специальностей, по которым защищена диссертация	Доктор химических наук (02.00.03)
Ученое звание	Профессор
Полное наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
Сокращенное наименование организации в соответствии с уставом	МГУ имени М.В. Ломоносова
Ведомственная принадлежность организации	Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Полное наименование кафедры	Кафедра органической химии
Почтовый индекс, адрес организации	119991, ГСП-1, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3
Веб-сайт	http://www.msu.ru/
Телефон	+7 (495) 939-16-71
Адрес электронной почты	bel@org.chem.msu.ru
Список основных публикаций в рецензируемых изданиях, монографии, учебники за последние пять лет по теме диссертации (не более 15 публикаций)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Barashkin A.A. Synthesis of Enantiomerically Pure Thioureas and Thiohydantoins Based on (R)- and (S)-1-(2,4-Dimethoxy-phenyl)ethan-1-amines / A.A. Barashkin, V.S. Polyakov, N.L. Shikut, A.D. Putilova, A.R. Gorovoy, V.A. Tafeenko, N.V. Zyk, E.K. Beloglazkina // Russ. J. Org. Chem. – 2022 – Т. 58, № 9 – С. 1362–1367. 2. Filkina M.E. Regioselective Cycloaddition of Nitrile Imines to 5-Methylidene-3-phenyl-hydantoin: Synthesis and DFT Calculations / M.E. Filkina, D.N. Baray, E.K. Beloglazkina, Y.K. Grishin, V.A. Roznyatovsky, M.E. Kukushkin // Int. J. Mol. Sci. –2023 – Т. 24, № 2 – С. 1289. 3. Finko A.V. Structurally similar mixed-

valent coordination compounds formed during the interaction of bis-5-pyridylmethylene-2-thioimidazolone with CuBr_2 и CuCl_2 / A.V. Finko, D.A. Guk, A.S. Saakian, A.A. Moiseeva, V.A. Tafeenko, E.S. Shiryaeva, V.I. Pergushov, M.Y. Melnikov, A.S. Komlev, A.A. Beloglazkin, R.S. Borisov, N.V. Zyk, A.G. Majouga, E.K. Beloglazkina // *Polyhedron*. – 2022 – T. 225 – C. 115998.

4. Ivanenkov Y.A. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Dispiro-Indolinones with Anticancer Activity / Y.A. Ivanenkov, M.E. Kukushkin, A.A. Beloglazkina, R.R. Shafikov, A.A. Barashkin, A.A. Ayginin, M.S. Serebryakova, A.G. Majouga, D.A. Skvortsov, V.A. Tafeenko, E.K. Beloglazkina // *Molecules*. – 2023 – T. 28, № 3 – C. 1325.

5. Kuznetsova J.V. [3+2]-Cycloaddition of Nitrile Imines to Parabanic Acid Derivatives— An Approach to Novel Spiroimidazolidinediones / J.V. Kuznetsova, V.T. Tkachenko, L.M. Petrovskaya, M.E. Filkina, D.E. Shybanov, Y.K. Grishin, V.A. Roznyatovsky, V.A. Tafeenko, A.S. Pestretsova, V.A. Yakovleva, V.S. Pokrovsky, M.E. Kukushkin, E.K. Beloglazkina // *Int. J. Mol. Sci.* – 2024 – T. 25, № 1 – C. 18.

6. Machulkin A.E. Synthesis and Preclinical Evaluation of Urea-Based Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeted Conjugates Labeled with ^{177}Lu / A.E. Machulkin, S.A. Petrov, V. Bodenko, M.S. Larkina, E. Plotnikov, F. Yuldasheva, M. Tretyakova, E. Bezverkhniaia, N.Yu. Zyk, E. Stasyuk, R. Zelchan, A.G. Majouga, V. Tolmachev, A. Orlova, E.K. Beloglazkina, M.S. Yusubov // *ACS Pharmacol. Transl. Sci.* – 2024 – T. 7, № 5 – C. 1457–1473.

7. Salimova I.O. Terpyridine-Containing 5-(2-Pyridylmethylene)-2-thioimidazolones and Their Coordination Compounds with Copper(II) Chloride: Synthesis and Cytotoxicity / I.O. Salimova, A.V. Berezina, A.A. Moiseeva, D.A. Skvortsov, M.A. Sukonnikov, N.V. Zyk, E.K. Beloglazkina // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2023 – T. 93, № 8 – C. 2029–2040.

8. Shybanov D.E. [4+2]-Cycloaddition to 5-Methylidene-Hydantoins and 5-Methylidene-2-

	<p>Thiohydantoin in the Synthesis of Spiro-2-Chalcogenimidazolones / D.E. Shybanov, M.E. Kukushkin, Y.S. Hrytseniuk, Y.K. Grishin, V.A. Roznyatovsky, V.A. Tafeenko, D.A. Skvortsov, N.V. Zyk, E.K. Beloglazkina // <i>Int. J. Mol. Sci.</i> – 2023 – Т. 24, № 5 – С. 5037.</p> <p>9. Vorozhtsov N.I. Cu (II) and Ni (II) complexes of 1-(N-phenylthiocarbamoyl)-pyrazolines: Synthesis, electrochemistry and cytotoxic properties / N.I. Vorozhtsov, D.D. Korablina, E.I. Kalenikova, L.A. Sviridova, A.I. Petkova, A.A. Moiseeva, V.A. Tafeenko, A.N. Ataeva, B.V. Makhmudova, A.A. Markova, A.A. Shtil, N.V. Zyk, E.K. Beloglazkina // <i>Results Chem.</i> – 2024 – Т. 9 – С. 101632.</p> <p>10. Petrov R.A. Synthesis and Affinity of Novel Triantennary Ligands for the Asialoglycoprotein Receptor / R.A. Petrov, S.A. Petrov, D.A. Grishin, I.G. Kolmakov, D.S. Abramchuk, V.T. Tkachenko, E.A. Vlasova, S. Yu. Maklakova, A.V. Lopukhov, N.L. Klyachko, E.K. Beloglazkina // <i>Russ. J. Org. Chem.</i> – 2023 – Т. 59, № 2 – С. 224–236.</p>
<p>Являетесь ли Вы работником Института органической химии им. Н.Д. Зелинского (в том числе по совместительству)?</p>	<p>Не являюсь</p>
<p>Являетесь ли Вы работником (в том числе по совместительству) организации, где работает соискатель ученой степени, его научный руководитель?</p>	<p>Не являюсь</p>
<p>Являетесь ли Вы работником (в том числе по совместительству) организаций, где ведутся научно-исследовательские работы, по которым соискатель ученой степени является руководителем или работником организации-заказчика или исполнителем (соисполнителем)?</p>	<p>Не являюсь</p>
<p>Являетесь ли Вы членом</p>	<p>Не являюсь</p>

Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования науки Российской Федерации?	
Являетесь ли Вы членом экспертных советов Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования науки Российской Федерации?	Не являюсь
Являетесь ли Вы членом диссертационного совета, принявшего диссертацию к защите?	Не являюсь
Являетесь ли Вы соавтором соискателя степени по опубликованным работам по диссертационного исследования?	Не являюсь

Официальный оппонент,
 Д.х.н., проф., заведующая лабораторией
 биологически активных органических соединений
 Химического факультета МГУ им М.В. Ломоносова

Б/ / Белоглазкина Е.К.



О Т З Ы В

официального оппонента на диссертацию Кувакина Александра Сергеевича «Гетероциклические семикарбазиды и тиосемикарбазиды», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Гетероциклические семикарбазиды и тиосемикарбазиды с различным размером цикла - обширный класс органических соединений, представляющих интерес как с точки зрения фундаментальной органической химии, так и с точки зрения возможного практического применения. Наличие в составе этих соединений электрофильных и нуклеофильных атомов различной природы, а также способность семикарбазидов и особенно тиосемикарбазидов к координации ионов металлов с включением их в хелатный цикл, обеспечивают возможность разнообразной дальнейшей пост-модификации титульных гетероциклов с превращением их в соединения других классов, также имеющие большой набор различных реакционноспособных групп; таким образом, эти производные являются очень перспективными структурными блоками для построения ещё более сложных молекул. С другой стороны, азотсодержащие гетероциклы в большинстве своём проявляют те или иные виды биологической активности; так, для семикарбазидов и тиосемикарбазидов известны противоопухолевая, спазмолитическая, антиоксидантная и другие виды биологической активности. В то же время, несмотря на длительную историю исследований, методы получения (тио)семикарбазидов к настоящему времени не могут считаться полностью разработанными; пяти- и шестичленные циклические производные наиболее хорошо изучены, но даже для них при наличии определённых заместителей нередки синтетические трудности; семичленные аналоги известны в значительно меньшей степени и описаны на ограниченном числе производных, а (тио)семикарбазид-содержащие циклы большего

размера практически неизвестны. Учитывая вышесказанное, задача разработки общих препаративных методов получения (тио)семикарбазидов с различным размером цикла и исследование возможностей их дальнейших химических модификаций является **актуальной** и важной для органической химии и обладает значительной научной **новизной**.

Целью диссертационной работы явилась разработка общих методов получения моноциклических (тио)семикарбазидов с различным размером цикла, таких как 5-алкилзамещённые 1,2,4-триазол-3-оны, производные 1,2,4-триазепин-3-тиона, 14-членные бис-тиосемикарбазиды и др., основанных на превращениях семикарбазонов альдегидов и β -изотиоцианатокетонов.

Во введении диссертации представлены общие сведения о работе, об актуальности темы исследований, степени её разработанности, научной новизне, теоретической и практической значимости. Сформулирована **цель** исследования, для достижения которой последовательно решались следующие основные **задачи**:

1. Разработка общего метода получения ранее неизвестных 4-арил-4-изотиоцианатобутан-2-онов, как незамещённых по третьему положению, так и 3-замещённых, путём присоединения HNCS к соответствующим арилиденацетонам.

2. Исследование реакций полученных β -изотиоцианатокетонов с гидразинами с получением 4-(3-оксобутил)тиосемикарбазидов; изучение кольчато-цепной изомерии N²-незамещённых 4-(3-оксобутил)тиосемикарбазидов и 1-амино-6-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов. Синтез гидразонов и семикарбазонов 4-(3-оксобутил)тиосемикарбазидов.

3. Подробное исследование гетероциклизации полученных тиосемикарбазидов с получением 6-незамещённых и 6-фенилтиозамещённых тетрагидро-1,2,4-триазепин-3-тионов и макроциклических бис- и трис-тиосемикарбазонов.

4. Модификация синтезированных 7- и 14-членных циклических тиосемикарбазонов, включающая реакции по тиоамидной группе и по связи C=N (алкилирование, восстановление, комплексообразование, сужение цикла).

5. Создание общего подхода к 1,2,4-триазолидин-3-онам и 2-алкил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-онам, основанного на циклизации 2-алкилзамещённых семикарбазонов. Разработка нового метода синтеза 2-алкилсемикарбазидов.

В обзоре литературы представлены данные по известным к настоящему времени методам синтеза циклических семикарбазидов и тиосемикарбазидов, от соединений с минимальным размером цикла (3-членные) до циклов среднего размера и макроциклов. Обзор подробен и объёмен, насчитывает 177 литературных ссылок и дает полную картину современных методов получения циклических семикарбазидов и тиосемикарбазидов и их пост-модификаций. В конце обзора делается вывод о многообразии известных к настоящему моменту циклических (тио)семикарбазидов и широких возможностях их практического применения; в то же время, на основе имеющихся литературных данных сформулировано заключение о том, что общие методы синтеза моноциклических (тио)семикарбазидов с размером цикла семь и более атомов к настоящему времени исследованы мало.

Раздел «Обсуждение результатов» состоит из четырех подразделов. В первом описан синтез циклических семикарбазидов и тиосемикарбазидов

на основе альдегидов и кетонов, во втором представлены данные изучения возможности синтеза шестичленных циклических тиосемикарбазидов, семичленных циклических тиосемикарбазонов, а также макроциклических тиосемикарбазонов на основе β -изотиоцианатокетонов, в третьем описаны различные типы модификации полученных 7- и 14-членных циклических тиосемикарбазонов (восстановление, алкилирование и комплексообразование), в четвертом разделе - модификация 2-алкилзамещённых семикарбазонов и синтез 2-алкилзамещённых семикарбазидов.

Среди наиболее ярких научно-практических достижений работы можно выделить:

- Разработку удобного, гибкого и легко масштабируемого метода синтеза труднодоступных 7-, 14- и 21-членных циклических тиосемикарбазонов, основанный на циклизации 4-(1-арил-3-оксобут-1-ил)тиосемикарбазидов и их производных.

- Предложенный в диссертации препаративный метод синтеза ранее неизвестных 3-незамещённых и 3-функционально замещённых 4-арил-4-изотиоцианатобутан-2-онов реакцией HNCS с бензилиденацетонами.

- Общий метод получения труднодоступных 2-алкилсемикарбазидов или их гидрохлоридов из гидрохлорида семикарбазидов, состоящий в образовании семикарбазона ацетона, его алкилировании по атому азота N2 и кислотном гидролизе полученных продуктов.

- Способ получения 6-незамещённых и 6-фенилтиозамещённых тетрагидро-1,2,4-триазепин-3-тионов, основанный на внутримолекулярной циклизации соответствующих 4-(3-оксобутил)тиосемикарбазидов в присутствии кислот или оснований.

- Разработку препаративных методик синтеза 2-алкил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-онов и 2-алкилсемикарбазидов.

- Предложенные в работе методики пост-модификации синтезированных в рамках основной задачи соединений.

Работа выполнена на высоком экспериментальном и теоретическом уровне. Для исследованных реакций проведена тщательная оптимизация и подбор условия для получения максимальных выходов целевых продуктов, каждое превращение неоднократно тестировалось в разных условиях для определения оптимального метода проведения синтеза. Структура полученных молекул доказана с применением широкого круга физико-химических методов (ЯМР-спектроскопия, в том числе двумерные методики, ИК-спектроскопия, элементный анализ, РСА, квантово-химические расчеты, подтверждающие предложенные механизмы и объясняющие селективность протекания реакций). Полученные результаты спектрометрических исследований подробно обсуждены в тексте работы. Это подтверждает **достоверность** полученных результатов. Работа тщательно и очень аккуратно оформлена.

Основное содержание исследования изложено в 4 статьях, патенте РФ и в 12 тезисах докладов на российских и международных научных конференциях.

Таким образом, на основании анализа текста работы и публикаций автора можно заключить, что **цель** работы, сформулированная в постановочной части, автором **достигнута**, а сопутствующие ей **задачи выполнены**. Представленные в работе **научные положения, выводы и рекомендации** являются обоснованными. Имеющиеся публикации и автореферат **полностью отражают** содержание диссертации.

Работа лишена каких-либо серьезных методических и синтетических недостатков. Тем не менее, по диссертации имеются некоторые частные вопросы и замечания, не носящие принципиального характера:

1. При обсуждении механизма кислотно-катализируемого превращения семикарбазона **15k** в ЯМР ампуле (с. 102-103) высказывается предложение, что одним из продуктов, образующимся в

реакционной смеси, может быть продукт присоединения TfOH по C=N группе. Вряд ли это предположение верно из-за крайне низкой нуклеофильности трифлат-аниона.

2. При описании превращения 2-алкилсемикарбазонов ацетона в 1,2,4-триазаолидин-3-оны (с. 107) не вполне понятно, почему результат реакции так сильно зависит от загрузки субстрата. Желательно было бы обсудить возможные причины такой разницы.
3. В схемы реакций в обсуждении результатов желательно было бы добавить выходы соединений или диапазон выходов.
4. Схемы и рисунки в работе не имеют подписей, что затрудняет их восприятие.
5. По работе сформулировано 9 выводов, что несколько избыточно для кандидатской диссертации. Возможно, стоило изложить выводы более кратко.

В целом, диссертационное исследование Кувакина Александра Сергеевича является законченной научно-квалификационной работой, в которой впервые разработаны методы получения новых типы семикарбазидов и тиосемикарбазидов и изучены их реакции. Работа соответствует паспорту специальности 1.4.3 «Органическая химия» по направлениям 1. Выделение и очистка новых соединений; 2. Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования; 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; 10. Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений. Работа соответствует требованиям, предъявляемым ВАК Минобрнауки РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, согласно пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а её автор, Кувакин

Александр Сергеевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук по специальности
1.4.3. (02.00.03) Органическая химия,
доцент, профессор кафедры органической химии
химического факультета федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова»

16 01 2025 г.

БК

Белоглазкина Елена Кимовна

Контактные данные: раб. тел.: +7(495)9391234; e-mail:
bel@org.chem.msu.ru

Адрес места работы: 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3.

Подпись Белоглазкиной Е.К. заверяю
И.о. декана химического факультета
МГУ имени М.В. Ломоносова
профессор РАН

К

Карлов С.С.

