

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, Рулев Александр Юрьевич, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории галогенорганических соединений, 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, ведущий научный сотрудник
Лаборатории галогенорганических соединений
ФИЦ ИриХ СО РАН

Личную подпись Рулева А.Ю. заверяю

 / Рулев А.Ю.

«23» декабря 2024 года



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	Рулев Александр Юрьевич
Гражданство	РФ
Ученая степень, наименование отрасли наук, научных специальностей, по которым защищена диссертация	Доктор химических наук (02.00.03)
Ученое звание	Старший научный сотрудник
Полное наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук»
Сокращенное наименование организации в соответствии с уставом	ИрИХ СО РАН
Ведомственная принадлежность организации	Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Полное наименование кафедры	
Почтовый индекс, адрес организации	664033, Иркутск, Фаворского, 1
Веб-сайт	https://www.irkinstchem.ru
Телефон	(3952) 51-14-31
Адрес электронной почты	rulev@iriocn.ru
Список основных публикаций в рецензируемых изданиях, монографии, учебники за последние пять лет по теме диссертации (не более 15 публикаций)	1. Rulev A.Yu. Trifluoromethylated morpholines condensed with oxetane: Synthesis and transformations / A.Yu. Rulev, A.R. Romanov, E.V. Kondrashov, I.A. Ushakov, V.M. Muzalevskiy, V.G. Nenajdenko // J. Fluor. Chem. – 2019 – Т. 227 – 109366. 2. Romanov A.R. Reaction of Bromoenones with Amidines: A Simple

Catalyst-Free Approach to Trifluoromethylated Pyrimidines / A.R. Romanov, A.Yu. Rulev, A.V. Popov, E.V. Kondrashov, S.V. Zinchenko // *Synthesis*. – 2020 – T. 52, № 10 – P. 1512–1522.

3. Tyumentsev I.A. Nucleophilic reactions of ethyl (*Z*)-2-bromo-4,4,4-trifluorobut-2-enoate: One molecule – various heterocycles / I.A. Tyumentsev, V.A. Kobelevskaya, I.A. Ushakov, A.Yu. Rulev // *J. Fluor. Chem.* – 2022 – T. 254 – 109946.

4. Zubkov I.N. Selective assembly of saturated aza-heterocycles from β -functionally substituted enoates / I.N. Zubkov, A.R. Romanov, I.A. Ushakov, A.Y. Rulev // *Tetrahedron*. – 2020 – T. 76, № 6 – 130884.

5. Rulev, A. Yu. Pull-pull alkenes in the aza-Michael reaction / A. Yu. Rulev, I. A. Tyumentsev // *Adv. Synth. Catal.* – 2022. – V. 364. – P. 1622–1642.

6. Tyumentsev, I. A. Understanding selectivity of nucleophilic addition to β -formyl- α -haloenoates: A synthetic and theoretical investigation / I. A. Tyumentsev, I. A. Ushakov, A. V. Kuzmin, A. Yu Rulev // *Tetrahedron*. – 2024. – V. 155. – 133892.

7. Tyumentsev, I. A. Pull-pull β -oxo- α - or β -halo enoates: A toy for synthetic and theoretical studies/ I. A. Tyumentsev, I. A. Ushakov, A. V. Kuzmin, A. Yu Rulev // *Tetrahedron*. – 2024. V. 164. – 134177.

8. Rulev A.Y. Regioselectivity of the Conjugate Addition of Amines to Dissymmetrical Pull-Pull Alkenes / A.Y. Rulev, I.N. Zubkov, I.A. Ushakov, V.A. Semenov, A.V. Vashchenko, J. Maddaluno // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2021, № 22 – P. 3278–3288.

	<p>9. Popov A.V. Reactions of CF₃-Haloenones with 1,3-Dicarbonyl Compounds: Chemo- and Stereoselective Assembly of Fluorinated Dihydrofurans / A.V. Popov, A.V. Mareev, V.A. Kobelevskaya, S.V. Zinchenko, A.V. Vashchenko, A.Yu. Rulev // Journal of Fluorine Chemistry. – 2021 – Т. 248 – 109819.</p> <p>10. Shnigirev R.B. Reactions of α-Functionally Substituted Enals with Terminal Alkynes: Unexpected Assembly of 2-Amino-2-Cyclopentenones / R.B. Shnigirev, I.A. Ushakov, V.A. Semenov, A.Yu. Rulev // J. Org. Chem. – 2023 – Т. 88, № 7 – P. 4886–4890.</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 Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования науки Российской Федерации?</p>	<p>Не являюсь</p>

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., в.н.с.
 Лаборатории галогенорганических соединений
 ФИЦ ИрИХ СО РАН

 / Рулев А.Ю.

Личную подпись Рулева А.Ю. заверяю

«23» декабря 2024 года



ОТЗЫВ
официального оппонента
о диссертации Александра Сергеевича Кувакина
«Гетероциклические семикарбазиды и тиосемикарбазиды»,
представленной на соискание учёной степени
кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. Органическая химия

Диссертационная работа **Александра Сергеевича Кувакина** выполнена в рамках исследований, давно и успешно проводимых в группе профессора Анатолия Дмитриевича Шуталева по развитию методологии органического синтеза, направленной на функционализацию органических соединений, прежде всего азагетероциклов. Как видно из названия диссертационной работы, она посвящена разработке общих методов сборки моноциклических семи- и тиосемикарбазидов, молекулы которых содержат семь и более атомов в цикле. В отличие от пяти- и шестичленных циклических семи- и тиосемикарбазидов, их макроциклические аналоги – интересные и во многом уникальные соединения – стали весьма популярными в последнее десятилетие. Однако, несмотря на их привлекательность, методы получения этих производных весьма немногочисленны. Поэтому разработка надёжных, универсальных и экологически безопасных методов сборки макроциклических каркасов – задача **актуальная**. Неудивительно, что это направление исследований было поддержано Российским фондом фундаментальных исследований.

Диссертационная работа **А. С. Кувакина** построена традиционно. Она состоит из введения, обзора литературы, обсуждения собственных результатов автора, экспериментальной части, выводов и списка цитированной литературы (239 наименований). Предвосхищает весь труд перечень используемых аббревиатур и акронимов, что облегчает знакомство с работой.

Во введении раскрыты актуальность темы, представлены объекты исследования, лаконично и чётко сформулированы его цели и задачи, а также основные положения, обладающие научной новизной и выносимые на защиту, оценён личный вклад соискателя в общий результат научного поиска.

Обзор литературы «Синтез циклических семикарбазидов и тиосемикарбазидов» легко вводит читателя в курс дела. Не могу не отметить, что обзор – не просто компиляция опубликованных в химической периодике статей, а продуманный анализ полученных предшественниками результатов. Это – отличительная черта работы Александра Сергеевича Кувакина. Чёткая классификация и логика изложения вкупе с

детализацией, нередко включающей обсуждение механизмов сборки циклов, – всё это помогает глубже осмыслить результаты, полученные соискателем учёной степени.

Вторая глава диссертации – обсуждение собственных результатов. Диссертантом выполнен огромный объём экспериментальной работы. Обсуждение полученных результатов представлено в трёх основных разделах. Сначала автор обобщает результаты по синтезу пятичленных циклических семикарбазидов из семикарбазонов альдегидов и кетонов. Затем описывает успехи и неудачи при сборке шести- и семичленных циклических тиосемикарбазидов и тиосемикарбазонов, а также макроциклических тиосемикарбазонов из β -изотиоцианатокетонов. Наконец, небольшой раздел посвящён модификации полученных семи- и четырнадцатичленных циклических тиосемикарбазонов и 2-алкилзамещённых семикарбазонов.

На первый взгляд может показаться, что автор работал с относительно простыми аналогами хорошо известных соединений. Однако, низкая устойчивость некоторых производных, а также образование сложных многокомпонентных смесей, содержащих наряду с целевыми соединениями неидентифицированные продукты реакции, нередко требовала от аспиранта максимальной аккуратности при проведении синтеза, разделении смеси и выделении индивидуальных веществ. Уже изотиоцианатокетоны, полученные присоединением генерируемой *in situ* изотиоциановой кислоты к α -функционально замещённым енонам, не отличались устойчивостью, что затрудняло их очистку и использование в дальнейших превращениях. Нельзя не подчеркнуть стремление автора выделить целевые соединения в индивидуальном состоянии, используя для этого различные приёмы работы химика-синтетика. Но не только синтез и выделение продуктов реакции, но и установление строения некоторых из них – нетривиальная задача, с которой Александр Сергеевич успешно справился.

Основные результаты проведённого исследования можно сформулировать следующим образом:

- разработана универсальная стратегия синтеза новых 6-, 7-, 14- и 21-членных циклических тиосемикарбазидов, включающая получение β -изотиоцианатокетонов, их взаимодействие с гидразинами и последующие превращения β -тиосемикарбазидокетонов;
- показано, что алкилирование 14-членных циклических бис-тиосемикарбазонов в присутствии оснований приводит к образованию макроциклических бис-изотиосемикарбазонов, а в отсутствие оснований они претерпевают необычную реакцию двойного сужения макроцикла с образованием производных дипиримидотетразина;
- впервые подробно изучена кольчато-цепная изомерия на примере семикарбазонов алифатических альдегидов, которые полностью циклизуются под действием сильных

кислот Бренстеда с образованием соответствующих солей N1-протонированных 1,2,4-триазолидин-3-онов;

- разработан и запатентован общий метод получения ранее труднодоступных 2-алкилсемикарбазидов или их гидрохлоридов из гидрохлорида семикарбазида. Он основан первоначальном образовании семикарбазона ацетона, его алкилировании по атому азота N2 с последующим кислотным гидролизом полученных продуктов;

- продемонстрировано, что 14-членные циклические бис-тиосемикарбазоны и бис-изотиосемикарбазоны могут служить эффективными лигандами для катионов переходных металлов.

Третья глава (68 страниц!) – описание методов синтеза и спектральных характеристик полученных соединений. Используемые в работе современные методы физико-химического анализа и характеристики полученных соединений (такие как спектроскопия ^1H и ^{13}C ЯМР, масс-спектрометрия, в том числе высокого разрешения (HRMS-ESI), рентгеноструктурный и элементный анализы) являются надёжной основой достоверности полученных результатов и строгости выводов. Знакомство с этой главой позволяет заключить, что весь эксперимент выполнен тщательно, а описание тонкостей синтеза позволяет легко их воспроизвести.

Результаты, полученные Александром Сергеевичем Кувакиным в ходе проведённых экспериментов, представляют несомненный интерес для науки и практики. Разработанные им методики открывают доступ к соединениям, получить которые иным способом чрезвычайно сложно, если вообще возможно.

По материалам работы опубликованы четыре статьи в международных рецензируемых научных изданиях, две из них в журналах, рекомендованных ВАК, получен один патент. Отдельные разделы работы обсуждались на научных форумах различного уровня, о чём свидетельствуют тезисы 12 докладов Александра Сергеевича Кувакина на конференциях:

1-й Всероссийская научная конференция с международным участием «Синтез, анализ и технологии в контексте зеленой химии» (Астрахань, 2017), VIII, IX и X Молодежные конференции ИОХ РАН (Москва, 2019, 2021, 2023), Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021» (Сочи, 2021), VII Всероссийская конференция с международным участием «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2022), Международные научные конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов» (Москва, 2022, 2023), XXIV Международная научно-практическая конференция студентов и молодых учёных «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2023).

Поводов для серьёзной научной критики представленная работа не даёт. Но всё-таки некоторые замечания к ней как научно-квалификационной работе следует отметить.

Замечания по сути:

1. автор работы утверждает, что в результате изучения присоединения HNCS к бензилиденацетонам им *разработан метод синтеза* β -изотиоцианатокетонов (страница 228, вывод 1a). На мой взгляд, правильнее было бы говорить, что известным методом, основанном на присоединении к енонам изотиоциановой кислоты, генерируемой *in situ* из её аммониевой соли действием серной кислоты, получены новые представители ряда β -изотиоцианатокетонов. Речь о новых соединениях, но не о методе, который был предложен почти полвека назад. К тому же, автор почему-то рассматривает это процесс как *электрофильное* присоединение HNCS к енонам и еналям (страница 111).
2. Не могу согласиться с соискателем учёной степени в том, что «различия при циклизации 2-алкилзамещённых семикарбазонов альдегидов и 2-алкилзамещённых семикарбазонов ацетона можно, по-видимому, объяснить большими пространственными препятствиями в последнем случае» (страница 107). Однако, атом углерода иминогруппы $\text{Me}_2\text{C}=\text{N}$, имеющей плоское «тригональное» строение, является доступными для нуклеофильной атаки «сверху» и «снизу», а потому стерический фактор, возможно, не играет существенной роли в оценке реакционной способности этих производных.
3. При анализе зависимости результата реакций от различных параметров, соискатель рассматривает не выход целевого продукта реакции, а степень конверсии исходного субстрата. Такой подход, на мой взгляд, может привести к ошибочным и противоречивым заключениям. Например, при оптимизации синтеза циклических тиосемикарбазонов **50**, **52** и **53** (страницы 133-135) автор нашёл условия, в которых реакция протекает якобы селективно. Однако выход продукта реакции (какого не указано) составил либо только 7% (Таблица 12, строка 11), либо вообще не определялся из-за «образования значительных количеств неидентифицированных примесей» (Таблица 12, строки 39 и 50). При изучении циклизации семикарбазона **15k** в присутствии 0.5 эквивалента кислоты через 48 часов была получена смесь целевого гидротрифлата тиазолидинона **21d**, дигидротриазолона **19d** и исходного соединения **15k** в соотношении 53:16:31 (страница 100). Если была взята лишь половина требуемого количества кислоты, откуда содержание соли превысило 50%? Довольно странным выглядит утверждение о том, что при использовании

трёхкратного избытка HNCS в реакции с еноном **39a** происходит уменьшение степени превращения исходного субстрата (страницы 113 и 114). Скорее всего, конверсия исходного была не ниже, а избыток реагента инициировал ряд побочных реакций, что в итоге привело к снижению содержания в смеси и выхода целевого аддукта **40a**. По сути, автор работы подтвердил это, рассматривая реакцию с участием кетона **39h** (страница 115).

4. Диссертант установил, что «Количество триазолонов **19b-d** увеличивалось при хранении выделенных смесей даже в герметичных виалах» (страница 98). Однако, пропускание воздуха через раствор в CHCl_3 дали неудовлетворительные результаты (страница 106). К сожалению, в работе нет объяснения этого факта.

Замечание по форме:

1. К сожалению, легенды ко многим схемам оформлены небрежно. Например, на схеме 49 (страница 36) указано, что получено 34 соединения **126**, которые содержат различные заместители R^1 и R^2 . При этом максимально возможное число комбинаций заместителей равно 32. Напротив, на схеме 4 (страница 14) возможны четыре варианта соединений **10**, но получено лишь два (**10a,b**) без конкретизации, какие именно. На схеме 35 (страница 29) легенда приведена некорректно, а на схеме 36 (страница 30), напротив, она полностью отсутствует.

Все эти замечания ни в коей мере не затрагивают существа работы, а значит, не дают пищу для сомнений в достоверности выводов этого в целом очень стройного и красивого исследования. Александр Сергеевич Кувакин выполнил актуальное, объёмное и цельное научное исследование в области циклических семи- и тиосемикарбазидов. Автореферат и публикации соискателя в полной мере отражают наиболее существенные положения и выводы диссертации.

Заключение о работе

Считаю, что диссертационная работа Александра Сергеевича Кувакина «Гетероциклические семикарбазиды и тиосемикарбазиды» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решены задачи, имеющие важное значение для развития органической химии, и прежде всего химии азагетероциклов и производных семи- и тиосемикарбазидов.

По актуальности, новизне, уровню поставленных и успешно решённых задач она полностью соответствует критериям, предъявляемым ВАК РФ к кандидатским диссертациям, а также пп. 9-14 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (в действующей редакции).

Считаю, что рецензируемая диссертационная работа заслуживает высокой оценки, а её автор, Александр Сергеевич Кувакин, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.



Александр Юрьевич Рулёв

Доктор химических наук (специальность «Органическая химия»), ведущий научный сотрудник лаборатории галогенорганических соединений ФГБУН Федерального исследовательского центра «Иркутского института химии имени А. Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук»; 664033 Иркутск, ул. Фаворского, д. 1. Телефон 3952 511431; факс 3952 419346; e-mail: irk_inst_chem@irioch.irk.ru

Подпись А. Ю. Рулёва заверяю

Учёный секретарь ФИЦ ИрИХ им. А. Е. Фаворского СО РАН

Т.Н. Комарова

к.х.н. Т. Н. Комарова



15 января 2025 года