

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Астраханский государственный
университет имени В.Н. Татищева»
(Астраханский государственный
университет им. В.Н. Татищева)

Татищева ул., зд. 20а, Астрахань, 414056.
Тел. (8512) 24-68-00. факс (8512) 24-68-64.

E-mail: asu@asu-edu.ru,
<http://www.asu-edu.ru>

24.12.2024 № 0809-08/5092

На № 213/БНУ.С от 24.12.2024

Председателю диссертационного
совета
24.1.092.01, созданного на базе
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
«Института органической химии
им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ
РАН)
академику Егорову М.П.
119991, г. Москва,
Ленинский проспект, 47

Уважаемый Михаил Петрович!

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева» дает согласие на выполнение функций ведущей организации по диссертации Кувакина Александра Сергеевича на тему: «Гетероциклические семикарбазиды и тиосемикарбазиды», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Отзыв будет подготовлен в соответствии с требованиями и направлен в диссертационный совет в установленное время.

Приложение: 2 л. в 1 экз.

И.о. ректора



И.А. Алексеев

Сведения о ведущей организации
по диссертационной работе Кувакина Александра Сергеевича на тему
«Гетероциклические семикарбазиды и тиосемикарбазиды»
по специальности 1.4.3 Органическая химия
на соискание ученой степени кандидата химических наук

- 1. Полное и сокращенное наименование организации:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный университет им. В. Н. Татищева» (ФГБОУ ВО «АГУ им. В.Н. Татищева»)
- 2. Ведомственная принадлежность:** Министерство науки и высшего образования Российской Федерации.
- 3. Место нахождения:** Южный федеральный округ, г. Астрахань,
- 4. Почтовый адрес:** 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, 20а
- 5. Телефон:** +7(8512)24-68-00 (доб. 1)
- 6. Адрес электронной почты:** asu@asu-edu.ru
- 7. Веб-сайт:** <https://www.asu-edu.ru>
- 8. Список публикаций работников по теме диссертации за последние 5 лет:**
 1. Velikorodov A. V., Kutlaliyeva E. N., Zolotareva N. V., Stepkina N. N., Nosachev S. B. Synthesis of Methyl (Hetarylalkyl) N-Allyl-N-phenylcarbamates and Their Transformation into 4,5-Dihydroisoxazole Derivatives // Russian Journal of Organic Chemistry. 2024. – V. 60(7). – P. 1186-1192.
 2. Степкина Н.Н., Великородов А.В., Самогруева М.А., Котова В.Ю. Современные методы поиска лекарственных средств в отношении *Klebsiella pneumoniae* (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. – 2024. – Т. 58(12). – С. 14-23.
 3. Великородов А. В., Кутлалиева Э. Н., Носачев С. Б., Шустова Е. А. Синтез и некоторые превращения новых ацетофенонов с карбаматной функцией // Журнал органической химии. – 2023. – Т. 59(1). – С. 60-66.
 4. Великородов А.В., Зухайраева А.С., Кутлалиева Э.Н., Шустова Е.А., Носачев С.Б. Новые направления применения нингидрина в синтезе полигетероциклических соединений // Журнал органической химии. – 2023. – Т. 59(1). – С. 7-37.
 5. Khrapova A.V., Saroyants L.V., Yushin M.Y., Zukhairaeva A.S., Velikorodov A.V. Prospects of using pharmacologically active compounds for the creation of antimycobacterial drugs // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2022. V. 55(10). – P. 1108-1114.
 6. Осипова В.П., Половинкина М.А., Колумбет А.Д., Кутлалиева Э.Н., Великородов А.В., Берберова Н.Т. Антирадикальная активность полициклических соединений с индольным и изоиндольным фрагментами // Доклады Российской Академии наук. Химия, науки о материалах. – 2022. – Т. 505. – С.30-35.

7. Великородов А.В., Кутлалиева Э.Н., Осипова В.П., Половинкина М.А., Зухайраева А.С. 1,3-Диполярное циклоприсоединение нитронов к метил {4-[(2E)-3-(4-метоксифенил)проп-2-еноил]фенил} карбамату // Журнал органической химии. – 2022. – Т. 58(1). – С. 54-59.
8. Kolyada M.N, Osipova V.P., Polovinkina M.A., Telekova L.T., Osipova A.D., Velikorodov A.V., Berberova N.T., Pimenov Y.T. Evaluation of antioxidant properties of new functionally substituted aryl carbamates // In AIP Conference Proceedings. – 2022. – V. 2390(1). – P. 1-5.
9. Зухайраева А.С., Великородов А.В., Сароянц Л.В., Юшин М.Ю., Луценко А.В., Шустова Е.А. Синтез и антимикробное действие в отношении *Srephylococcus aureus* и *Pseudomonas aerugenosa* производных нингидрина, изатина, 5-ацетил-4-гидрокси-1,3-тиазин-2,6-диона // Химико-фармацевтический журнал. – 2022. – Т. 55(5). – С. 24-28.
10. Velikorodov A.V, Stepkina N.N., Osipova V.P., Zukhairaeva A.S., Shustova E.A. Synthesis of New Functionally Substituted Indenes, Benzofurans, and 2,5-Benzodiazocin-1(2H)-ones // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2021. – V. 57(4). – P. 575-581.
11. Осипова В.П., Половинкина М.А., Телекова Л.Р., Великородов А.В., Степкина Н.Н., Берберова Н.Т. Синтез и антиоксидантная активность новых гидроксипроизводных халконов // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2020. – Т. 3. – С. 504-509.
12. Великородов А.В., Кутлалиева Э.Н., Степкина Н.Н., Шустова Е.А., Поддубный О.Ю. Амнирование, ацетаминирование и амидирование замещенных ароматических карбаматов в полифосфорной кислоте // Журнал органической химии. – 2020. – Т. 56(9). – С. 1402-1409.

И.о. ректора



И.А. Алексеев



«Утверждаю»

Ректор ФГБОУ ВО

«Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева»,
кандидат юридических наук, доцент

И.А. Алексеев

«27» января 2025 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева» на диссертацию А.С. Кувакина «Гетероциклические семикарбазиды и тиосемикарбазиды», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Разработка новых эффективных и общих стратегий синтеза полиазациклических соединений, изыскание путей их практического использования является актуальной проблемой современной органической и медицинской химии. Представители полиазагетероциклов встречаются во многих природных объектах, выполняя важные биологические функции, а синтетические полиазагетероциклы проявляют широкий спектр биологической активности и обладают другими практически полезными свойствами. Гетероциклы, включающие (тио)семикарбазидный фрагмент, обладают антибактериальными, фунгицидными свойствами, проявляют противоопухолевую, спазмолитическую, антиоксидантную и другие виды активности. В то же время многие аспекты, связанные с синтезом циклических семикарбазидов и их тиоксопроизводных, в которых тио(семи)карбазидный фрагмент является составной частью гетероциклической системы, остаются открытыми. Так, несмотря на значительные успехи в синтезе таких соединений, проблема построения некоторых каркасов с определенными заместителями (5-алкилзамещенные 1,2,4-триазолидин-3-оны, 2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-оны), (тио)семикарбазид-содержащих циклов большего размера, чем 5-ти и 6-ти членных, в том числе макроциклических соединений, освещены далеко не в полной мере.

Поэтому нет сомнений, что избранная Кувакиным А.С. тема диссертационной работы, посвященная разработке общих методов получения моноциклических (тио)семикарбазидов с различным размером цикла, актуальна как с теоретической, так и практической точек зрения. Цель работы и основные задачи исследования, сформулированные автором, отвечают современным проблемам химии гетероциклических соединений и медицинской химии.

Полученные в диссертационной работе Кувакина А.С. результаты характеризуются научной новизной.

Впервые в результате детального изучения реакции присоединения тиоциановой кислоты к бензилиденацетонам, как к незамещенным по положению 3, так и к 3-функционально замещенным, разработан метод синтеза ранее неизвестных β -изотиоцианатокетонов.

Установлено, что 3-незамещенные и 3-фенилтиозамещенные 4-арил-4-изотиоцианатобутан-2-оны под действием гидразина превращаются в 1-амино-6-гидроксигексагидропиримидин-2-тионы, находящиеся в растворах в равновесии с соответствующими 4-(3-оксобутил)тиосемикарбазидами. Найдено, что 1-амино-6-гидроксигексагидропиримидин-2-тионы и полученные из них реакцией с избытком гидразина гидразоны 4-(3-оксобутил)тиосемикарбазидов в присутствии кислотных промоторов подвергаются стереоселективной димеризации/циклизации или тримеризации/циклизации в ранее неизвестные 14-членные циклические бис-тиосемикарбазоны или 21-членные циклические трис-тиосемикарбазоны.

Внутримолекулярной циклизацией соответствующих 4-(3-оксобутил)тиосемикарбазидов в присутствии кислот и оснований получены 6-незамещенные и 6-фенилтиозамещенные тетрагидро-1,2,4-триазепин-3-тионы. Разработан метод синтеза 6-фенил-1,2,4-триазепан-3-тионов, основанный на восстановлении соответствующих тетрагидро-1,2,4-триазепин-3-тионов цианоборгидридом натрия в слабокислой среде. Реакцией S-алкилирования 14-членных циклических бис-тиосемикарбазонов получены бис-изотиосемикарбазоны

Значительный практический интерес вызывают открытые автором способность макроциклических бис-тиосемикарбазонов и бисизотиосемикарбазонов эффективно хелатировать катионы никеля(II) с образованием нейтральных комплексов, способность бис-изотиосемикарбазонов претерпевать уникальную реакцию двойного сужения макроцикла под действием кислот с образованием дипиримидотетразина, способность семикарбазонов альдегидов и кетонов претерпевать внутримолекулярную циклизацию под действием сильных кислот в апротонных растворителях с образованием соответствующих солей 1,2,4-триаколидин-3-онов.

Полученные автором результаты отличаются новизной и вносят значительный вклад в понимание реакционной способности соединений с несколькими реакционными центрами, особенно в плане использования их в качестве полупродуктов синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений. При этом диссертантом получен обширный экспериментальный материал, свидетельствующий о достаточно высоком синтетическом потенциале изученных соединений.

Практическая и теоретическая значимость работы заключается в разработке удобного, гибкого и легко масштабируемого подхода к труднодоступным 7-, 14- и 21-членным циклическим тиосемикарбазонам. Предложен препаративный метод синтеза ранее неизвестных 3-замещенных и 3-функционально замещенных 4-арил-4-изотиоцианатобутан-2-онов, являющихся ценными реагентами органического синтеза. Разработан и запатентован общий метод получения труднодоступных 2-алкилсемикарбазидов или их гидрохлоридов. Синтезированные в работе классы соединений могут служить основой для создания новых лекарственных препаратов, комплексообразователей и других веществ с практически полезными свойствами.

Рецензируемая работа является хорошо спланированным, целенаправленным исследованием, основные положения и выводы которого достоверны и не вызывают сомнений. Строение всех синтезированных соединений однозначно доказано комплексом спектральных данных и РСА.

С результатами, полученными в диссертационной работе А.С. Кувакина, следует ознакомить химиков и биологов в научно-исследовательских учреждениях, лабораториях, занимающихся разработкой новых лекарственных препаратов, лигандов для катионов металлов, а также в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова, в Российском химико-технологическом университете им. Д.И. Менделеева, в Российском университете дружбы народов им. П. Лумумбы, в Саратовском национальном исследовательском государственном университете им. Н.Г. Чернышевского, в Южном федеральном университете, в Северо-Кавказском федеральном университете, в Томском национальном политехническом университете, в Астраханском государственном университете им. В.Н. Татищева.

Не акцентируя внимания на мелких недочетах по диссертационной работе, можно сделать следующие замечания:

1. Автор диссертации показал, что 14-членные гексаазамакроциклы **52** могут быть полностью направленно получены не только из гидразонов **44** или гидроксипиримидинов **42**, но и, в определенных условиях, из тетрагидро-1,2,4-триазепин-3-тионов **50** (стр. 139). На наш взгляд, было бы целесообразно привести в диссертации предполагаемую схему этой, несомненно, нетривиальной реакции, а не ограничиваться только фразой: “По-видимому, эта реакция протекает как многостадийная димеризация субстрата”. Аналогичное замечание касается обнаруженной автором трансформации 21-членных триосемикарбазонов в 14-членные бис-триосемикарбазоны (стр. 139).

2. На стр. 156 диссертации описывается схема двойного сужения цикла макроциклических бис-изотиоурониевых солей **58** в соответствующие соли трициклических дипиримидотетразинов **59**, включающая внутримолекулярное [3+3]-циклопросоединение промежуточных конформеров макроциклов. Было бы интересно выяснить, имеются ли какие-либо доказательства именно такого протекания этой уникальной реакции.

3. В главе 3.2.2 диссертантом очень подробно обсуждается кольчато-цепная изомерия соединений **41a-e** и **42a-e**. На основе анализа ИК- и ЯМР-спектров им показано, что в твёрдом виде полученные соединения представляют собой гидроксипиримидинтионы **42**, при растворении которых получают их смеси с ациклическими тиосемикарбазидами **41**. Предложенные механизм образования пиримидинтионов и расчётные данные, безусловно, дают теоретическое обоснование для превращений с участием гидразина, но не объясняют того, почему при растворении пиримидинтионов **42** в ДМСО- d_6 получают равновесные смеси соединений **41** и **42**. Кроме того, было бы интересно ознакомиться с данными спектров ЯМР, полученных для других растворителей и при различных температурах.

4. Диссертантом продемонстрировано получение только никелевых комплексов **61,62**. Образуются ли комплексы с другими ионами металлов? Оценивалась ли устойчивость полученных комплексов?

5. Имеются вопросы по спектрам ЯМР ^1H . Так, в спектрах ЯМР ^1H соединений **15m,45a** количество протонов меньше, чем атомов водорода в брутто-формулах. В соединениях, содержащих *para*-замещенный фенил, протоны проявляются не в виде двух дублетных, а в виде мультиплетных сигналов.

Указанные замечания носят дискуссионный характер, не затрагивают существа работы и не снижают общего положительного впечатления от работы.

Все вышесказанное позволяет высоко оценить представленную к защите диссертационную работу Кувакина А.С. «Гетероциклические семикарбази́ды и тиосемикарбази́ды». Представленный в автореферате материал соответствует паспорту специальности 1.4.3.Органическая химия.

Диссертационная работа Кувакина А.С. «Гетероциклические семикарбази́ды и тиосемикарбази́ды» по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности и обоснованности научных положений и выводов соответствует п. 9-11, 13, 14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» ВАК, утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а её автор – Кувакин Александр

Сергеевич заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия за разработку общих методов синтеза моноциклических (тио)семикарбазидов с различным размером цикла. Содержание реферата идентично содержанию диссертации и опубликованным работам.

Отзыв ведущей организации на диссертацию и автореферат Кувакина А.С. составлен д.х.н., профессором Великородовым А.В., рассмотрен и одобрен на заседании кафедры фундаментальной и прикладной химии Астраханского государственного университета им. В.Н. Татищева 24 января 2025 г., протокол №7.

«27» января 2025 года

Великородов Анатолий Валериевич

Профессор кафедры фундаментальной и прикладной химии

Астраханского государственного университета им. В.Н. Татищева

доктор химических наук (02.00.03), профессор

А.В. Великородов

Заведующий кафедрой фундаментальной и прикладной химии

кандидат химических наук, доцент

Л.А. Джигола

414056, Астрахань, ул. Татищева, 20а.

Тел. +7(8512)24-68-00 (доб. 1), asu@asu-edu.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева»

Подписи Великородова А.В., Джигола Л.А. заверяю

Учёный секретарь Учёного совета АГУ

им. В.Н. Татищева, доцент



Н.У. Ремизова