

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

экспертной комиссии диссертационного совета

Комиссия диссертационного совета 24.1.092.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата химических наук при ИОХ РАН в составе д.х.н., проф., чл.-корр. Злотин С. Г. (председатель), д.х.н., проф. Сухоруков А. Ю., д.х.н. Старосотников А. М., рассмотрев диссертацию и автореферат диссертации **Кувакина Александра Сергеевича** «*Гетероциклические семикарбазиды и тиосемикарбазиды*», (научный руководитель – д.х.н., проф. Шуталев А. Д.), представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – органическая химия, установила:

Диссертационная работа Кувакина А. С. «Гетероциклические семикарбазиды и тиосемикарбазиды» посвящена решению задач, представляющих несомненный научный и практический интерес.

### Актуальность работы

Полиазагетероциклические соединения являются важнейшими классами гетероциклов. Они представлены огромным разнообразием структур, различающихся числом атомов азота (три или более), наличием других гетероатомов, количеством и размером циклов, их ненасыщенностью и т. д. Различные представители указанных соединений встречаются во многих природных объектах (циклические пептиды, порфирины, пурины, антибиотики, токсины и т. д.), где выполняют важные функции. Кроме того, многие полиазагетероциклы проявляют широкий спектр биологической активности и других практически полезных свойств. Поэтому неудивительно большое внимание исследователей к разработке новых эффективных и общих стратегий получения полиазагетероциклических соединений, к синтезу оригинальных структур, к изысканию путей их практического использования.

Особое место среди структурного разнообразия полиазотсодержащих гетероциклов занимают циклические семикарбазиды и их тиоксопроизводные, в которых семикарбазидный или тиосемикарбазидный фрагмент является составной частью гетероциклической системы (например, 1,2,4-триазолин-3-оны/тионы, 1,2,4-триазин-3-оны/тионы, 1,2,4-триазепин-3-оны/тионы и т. д.). Интерес к этим гетероциклам обусловлен не только их разносторонней реакционной способностью, но и практической значимостью. Так, некоторые их представители были зарегистрированы и одобрены для применения в клинической практике и сельском хозяйстве. Гетероциклы, включающие (тио)семикарбазидный фрагмент, обладают антибактериальными и фунгицидными свойствами, проявляют противоопухолевую, спазмолитическую, антиоксидантную и другие виды биологической активности. Следует отметить, что одним из современных направлений создания лекарственных препаратов на основе пептидов является синтез циклических азапептидов, которые представляют собой полиазамакроциклы с семикарбазидным фрагментом. Таким образом, исследования в области химии циклических (тио)семикарбазидов, создание оригинальных соединений этого класса гетероциклов является весьма актуальными.

За длительную историю изучения циклических (тио)семикарбазидов было предложено множество подходов к их синтезу. Однако, несмотря на значительные успехи в этом направлении, проблема построения некоторых каркасов всё ещё бросает исследователям серьезный вызов. Так, наиболее доступными и изученными являются пяти- и шестичленные циклические семикарбазиды и тиосемикарбазиды, что связано с наличием ряда удобных способов их получения. Однако, синтез некоторых из указанных гетероциклов с определенными заместителями нередко вызывает большие затруднения. Примерами таких соединений могут служить 5-алкилзамещённые 1,2,4-триазолидин-3-оны и их ароматические производные – 2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-оны. В отличие от пяти- и шестичленных циклических (тио)семикарбазидов, их семичленные аналоги известны в значительно

меньшей степени, которые во многом представлены бензо- и другими конденсированными производными. Что касается (тио)семикарбазидсодержащих циклов большего размера, в том числе макроциклических соединений, то они практически неизвестны. Более того, в некоторых работах по их синтезу образование макроциклических (тио)семикарбазидов только анонсируется, а структура полученных соединений подкрепляется лишь ограниченным числом физико-химических методов исследования.

Таким образом, разработка эффективных и общих методов синтеза моноциклических (тио)семикарбазидов, в частности, производных 5-алкилзамещённых 1,2,4-триазол-3-она, 1,2,4-триазепин-3-тиона и макроциклических тиосемикарбазидов, а также изучение реакционной способности полученных гетероциклов являются важными задачами химии гетероциклов. Настоящая работа является развитием исследований нашей научной группы и включает простые и оригинальные подходы к созданию указанных гетероциклических систем, основанные на превращениях легкодоступных соединений, а именно, семикарбазонов альдегидов и  $\beta$ -изотиоцианатокетонов.

### **Научная новизна**

Впервые в результате детального изучения реакции присоединения тиоциановой кислоты к бензилиденацетонам, как к незамещённым по третьему положению, так и к 3-функционально замещённым, разработан метод синтеза ранее неизвестных  $\beta$ -изотиоцианатокетонов.

Показано, что 3-незамещённые и 3-фенилтиозамещённые 4-арил-4-изотиоцианатобутан-2-оны при реакции с гидразином превращаются в 1-амино-6-гидроксигексагидропиримидин-2-тионы, которые в растворах находятся в равновесии с соответствующими 4-(3-оксобутил)тиосемикарбазидами. Найдено, что указанные изотиоцианаты реагируют с метил- и этилгидразином исключительно региоселективно с образованием 2-алкил-4-(3-оксобутил)-тиосемикарбазидов.

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 димеризации/циклизации или тримеризации/циклизации, в результате чего стереоселективно образуются ранее неизвестные 14-членные циклические бис-тиосемикарбазоны или 21-членные циклические трис-тиосемикарбазоны.

Разработан 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.

Реакцией *S*-алкилирования 14-членных циклических бис-тиосемикарбазонов получены бис-изотиосемикарбазоны. Показано, что макроциклические бис-тиосемикарбазоны и бис-изотиосемикарбазоны могут эффективно хелатировать катионы Ni(II) с образованием нейтральных комплексов. Показано, что циклические бис-изотиосемикарбазоны под действием кислот претерпевают уникальную реакцию двойного сужения макроцикла с образованием производных дипиримидотетразина.

Разработан метод синтеза 6-фенилтио-1,2,4-триазепан-3-тионов, основанный на восстановлении соответствующих тетрагидро-1,2,4-триазепин-3-тионов цианоборгидридом натрия в слабокислой среде.

Изучена кислотнo-катализируемая гетероциклизация семикарбазонов альдегидов и кетонов. Продемонстрировано, что семикарбазоны альдегидов и кетонов способны претерпевать внутримолекулярную циклизацию под действием сильных кислот в апротонных растворителях с образованием соответствующих солей 1,2,4-триазолидин-3-онов. Обнаружено, что последние, а также полученные из них основания легко подвергаются окислению с образованием соответствующих 2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-онов. На основе гидрохлорида семикарбазида разработаны препаративные

методики синтеза 2-алкил-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-онов и 2-алкилсемикарбазидов.

### **Практическая значимость**

Разработан удобный, гибкий и легко масштабируемый подход к труднодоступным 7-, 14- и 21-членным циклическим тиосемикарбазонам, основанный на циклизации 4-(1-арил-3-оксобут-1-ил)тиосемикарбазидов и их производных, позволяющий получать целевые соединения в граммовых количествах для последующего изучения их практически полезных свойств.

Предложен препаративный метод синтеза ранее неизвестных 3-незамещённых и 3-функционально замещённых 4-арил-4-изотиоцианатобутан-2-онов, основанный на реакции HNCS с бензилиденацетонами. Полученные изотиоцианаты являются ценными реагентами органического синтеза.

Показано, что полученные макроциклы могут служить лигандами для катионов металлов, что создает возможность их использование в различных направлениях химии.

Разработан и запатентован общий метод получения труднодоступных 2-алкилсемикарбазидов или их гидрохлоридов из гидрохлорида семикарбазидов, заключающийся в образовании семикарбазона ацетона, его алкилировании по атому азота N2 с последующим кислотным гидролизом полученных продуктов.

Синтезированные в работе классы соединений могут служить основой для создания лекарственных препаратов, новых материалов, комплексообразователей и других веществ с практически полезными свойствами.

Достоверность полученных результатов обеспечивалась применением комплекса современных физико-химических методов анализа, таких как: спектроскопия ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , в том числе методов 2D ЯМР-спектроскопии (HSQC, HMBC, NOESY), масс-спектрометрии высокого разрешения, ИК спектроскопии, рентгеноструктурного анализа.

**Личный вклад автора** состоял в поиске, анализе и систематизации литературных источников, планировании и проведении экспериментов,

установлении строения полученных соединений и интерпретации экспериментальных данных.

Опубликованные материалы и автореферат отражают основное содержание работы.

**Диссертация отвечает требованиям, предъявляемым ВАК** к работам на соискание степени кандидата химических наук, и может быть представлена к защите по специальности 1.4.3. – органическая химия. Соискатель имеет 17 публикаций. Из них 4 статьи, в том числе **2 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК**, 1 патент и 12 тезисов докладов на международных, всероссийских и региональных конференциях.

Исходя из вышеизложенного, можно утверждать, что по актуальности, объему, уровню выполнения, новизне полученных результатов диссертационная работа «Гетероциклические семикарбазиды и тиосемикарбазиды» Кувакина А. С. соответствует критериям пункта 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, является научно-квалификационной работой. Экспертная комиссия рекомендует диссертационную работу Кувакина А. С. к защите на диссертационном совете 24.1.092.01 ИОХ РАН по присуждению ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Рекомендуемые официальные оппоненты (д.х.н., проф. Белоглазкина Е. К., Химический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова и д.х.н. Рулёв А. Ю., ИРИХ СО РАН) и ведущая организация (Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный университет им. В. Н. Татищева») выбраны соответственно профилю диссертационной работы.

Решение диссертационного совета о приеме к защите кандидатской диссертации Кувакина А. С. по теме «Гетероциклические семикарбазиды и

тиосемикарбазиды» принято 11 декабря 2024 года на заседании диссертационного совета 24.1.092.01.

д.х.н., проф., чл.-корр. Злотин С. Г.

д.х.н., проф. Сухоруков А. Ю.

д.х.н. Старосотников А. М.

Подписи д.х.н., проф., чл.-корр. Злотина С. Г., д.х.н., проф. Сухорукова А. Ю., д.х.н. Старосотникова А. М. заверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.

И. К. Коршевец

11 декабря 2024

