

На правах рукописи



Исаева Анастасия Олеговна

**ФОСФОРСОДЕРЖАЩИЕ ТИОСЕМИКАРБАЗИДЫ И КАРБАЗИДЫ
КАК ПРЕКУРСОРЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ НОВЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛОВ**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Казань-2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет»

Научный руководитель: **Гаврилова Елена Леонидовна**
доктор химических наук, доцент

Официальные оппоненты: **Бурилов Владимир Александрович**
доктор химических наук, доцент, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Химический институт им. А.М. Бутлерова, кафедра органической и медицинской химии, доцент

Смолобочкин Андрей Владимирович
кандидат химических наук, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», лаборатория элементоорганических соединений им. А.Н. Пудовика, старший научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна»

Защита диссертации состоится 6 декабря 2024 года в 10:00 час на заседании диссертационного совета 24.2.312.03, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет», по адресу: 420015, г. Казань, ул. К. Маркса, д. 68, зал заседаний Ученого совета, А-330.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «КНИТУ» и на сайте https://www.kstu.ru/event.jsp?id=160834&id_cat=141.

Отзывы на автореферат в двух экземплярах, заверенные печатью, просим отправлять по адресу: 420015, г. Казань, ул. К. Маркса, д. 68, ФГБОУ ВО «КНИТУ», ученому секретарю диссертационного совета 24.2.312.03.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Нуруллина Наталья Михайловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Развитие химии гетероциклических соединений обусловлено широким спектром применения данных соединений в медицине, сельском хозяйстве и технике. Среди пятичленных азотсодержащих гетероциклов важное место занимают триазолы. Триазолы зарекомендовали себя как физиологически активные вещества с различным спектром действия (противогрибковые, противовирусные и противоопухолевые препараты).

Высокое сродство производных 1,2,4-триазола к различным биологическим мишеням, а также их реакционная способность позволяет в сочетании с другими фармакофорами создавать новые синтетические биологически активные матрицы.

Среди известных 1,2,4-триазол(он)тионов практически отсутствуют данные об их фосфорсодержащих аналогах. Простой и эффективный способ получения фосфорсодержащих 1,2,4-триазолотионов из фосфорилированных тиосемикарбазидов был разработан на кафедре органической химии имени академика А.Е. Арбузова КНИТУ. Эти соединения одновременно содержат два фармакофорных фрагмента – пятичленный гетероцикл триазол и дифенилфосфинильный фрагмент, наличие которого в структуре молекулы зачастую приводит к снижению токсичности, повышению биодоступности, синергетическому усилению уже имеющихся видов активности и появлению новых.

Представленные выше аргументы позволяют говорить о высокой актуальности и перспективности исследований, направленных на поиск подходов к синтезу фосфорсодержащих соединений, в состав которых входят широко применяемые и хорошо изученные гетероциклические ядра - триазолы.

Степень разработанности темы. На сегодняшний день имеется большое число публикаций, посвященных синтезу и изучению биологической активности различных 1,2,4-триазол(он)тионов. Проведенный анализ литературных данных показал многообразие фармакологических эффектов 1,2,4-триазол(он)тионов. Сведения о фосфорсодержащих производных 1,2,4-триазол(он)тионов в литературе ограничиваются единичными примерами - ряд 5-(дифенилфосфинилметил)-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3(2*H*)-тионов был получен на кафедре органической химии имени академика А.Е. Арбузова КНИТУ в нашей научной группе. Представляемая диссертация является логическим развитием вышеупомянутой работы.

Цель диссертационной работы: синтез новых фосфорилированных азотсодержащих гетероциклов (1,2,4-триазолов) с использованием синтетических возможностей фосфорсодержащих (тио)семикарбазидов.

Для достижения цели поставлены следующие задачи:

- 1) Разработать новый легко реализуемый способ получения гидразидов дифенилфосфинилкарбоновых кислот, используемых в качестве прекурсоров для получения (тио)семикарбазидов;
- 2) Синтезировать ранее неизвестные фосфорилированные (тио)семикарбазиды;

3) Исследовать циклизацию фосфорилированных (тио)семикарбазидов в различных условиях: щелочной, кислой среде, а также при участии этилбромацетата с целью получения азольных гетероциклов;

4) Определить структуры полученных соединений на основании данных современных физико-химических методов исследования.

Научная новизна. В результате проведенного исследования разработан новый способ получения гидразидов дифенилфосфинилкарбоновых кислот, основанный на реакции фосфиноксида с триметилхлорсиланом и дальнейшем взаимодействии с эфирами галогензамещенных карбоновых кислот.

Получены ранее неизвестные фосфорилированные ацил-, формилтиосемикарбазиды на основе гидразидов дифенилфосфинилкарбоновых кислот и исследовано их поведение в гетероциклизации в различных условиях. Показано, что ацилтиосемикарбазиды в водно-щелочной среде гетероциклизуются в 1,2,4-триазолтионы; формилтиосемикарбазиды подвергаются расщеплению Р-С связи с образованием дифенилфосфиновой кислоты и 5-тиоксо-1,2,4-триазолидин-3-онов. Было найдено, что фосфорилированные как ацил-, так и формилтиосемикарбазиды в кислой среде образуют фосфорсодержащие тиадиазолы. Впервые исследована основно-катализируемая реакция дифенилфосфинилацилтиосемикарбазидов с этилбромацетатом и показано, что взаимодействие приводит к образованию ранее неизвестных структурных изомеров фосфорилированных оксатиазолидинов. Установлено, что образование того или иного структурного изомера оксатиазолидина зависит от заместителя при терминальном атоме азота исходного тиосемикарбазид.

Впервые получены фосфорилированные ацил- и формилсемикарбазиды реакцией гидразидов дифенилфосфинилуксусной(муравьиной) кислот с различными изоцианатами. Установлено, что фосфорсодержащие семикарбазиды проявляют N-H кислотные свойства по второй амидной группе от фосфинильного фрагмента, что приводит к образованию бисмочевин в высококипящем растворителе. Показано, что процесс образования бисмочевин имеет последовательный характер. Найдено, что фосфорилированные семикарбазиды в присутствии оснований или кислот не образуют гетероциклы.

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработан простой и удобный в реализации метод синтеза гидразидов дифенилфосфинилуксусной(муравьиной) кислот. Получены ранее неизвестные фосфорсодержащие ацил(формил)тиосемикарбазиды и ацил(формил)семикарбазиды взаимодействием фосфорилированных гидразидов уксусной(муравьиной) кислот с изо(тио)цианатами в протонном и апротонном растворителях. Впервые получены фосфорилированные бисмочевины в реакции гидразидов дифенилфосфинилуксусной(муравьиной) кислот с различными изоцианатами. Синтезированы новые фосфорсодержащие гетероциклы: 1,2,4-триазолы, 1,3,4-тиадиазолы и оксатиазолидины. Изучена геометрия тиосемикарбазидов и семикарбазидов методом рентгеноструктурного анализа. Показано, что

ацилтиосемикарбазид, содержащий этильный заместитель, и ацилсемикарбазид, содержащий бутильный заместитель, при терминальных атомах азота кристаллизуются в различных полиморфных формах. Предпочтительным изомером для фосфорилированных семикарбазидов является *транс-транс-транс*-изомер в отличие от фосфорилированных тиосемикарбазидов, для которых характерен *транс-цис-транс*-изомер по связям С-N ациклического остова.

Методология и методы исследования. В работе использованы современные физико-химические методы: ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P - спектроскопия, элементный и рентгеноструктурный анализы.

Положения, выносимые на защиту:

- новый способ получения фосфорилированных гидразидов карбоновых кислот;
- синтез новых тиосемикарбазидов на основе гидразидов дифенилфосфинилуксусной(муравьиной) кислоты и исследование возможности их циклизации в различных условиях;
- синтез ранее неизвестных семикарбазидов на основе гидразидов дифенилфосфинилуксусной(муравьиной) кислот и исследование возможности их циклизации в различных условиях.

Степень достоверности результатов. Результаты работы обоснованы и достоверны, так как базируются на современных физико-химических методах исследования, используемых для установления состава и структуры, вновь синтезированных соединений: инфракрасной (ИК) спектроскопии, спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{31}P , элементного анализа, рентгеноструктурного анализа (РСА).

Апробация работы. Материалы диссертации докладывались и обсуждались на Всероссийском конгрессе по химии гетероциклических соединений «KOST-2021» (г. Сочи 12 - 16 октября 2021 г.), XXIV и XXV Международных конференциях студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (г. Москва 2022 г. и 2023 г.), Всероссийской научной школе-конференции «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней» (г. Сочи 16-21 сентября 2022 г. и с. Красновидово 19-22 января 2024 г.) и I Междисциплинарной всероссийской молодежной научной школе-конференции с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты» (г. Казань 18-22 сентября 2023 г.).

Публикации. Основное содержание диссертации изложено в 14 научных публикациях, в том числе 6 статьях в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для размещения материалов диссертаций, 1 патенте и 7 тезисах докладов.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 153 страницах, содержит 37 рисунков, 85 схем, 7 таблиц, 1 приложение и состоит из введения, трех глав, заключения и списка литературы, включающего 191 наименование. В первой главе приведен литературный обзор, в котором изложены методы получения и

биологическая активность различных триазол(он)тионов. Во второй главе представлены результаты собственных исследований, посвященных синтезу и свойствам ранее неизвестных тиосемикарбазидов и семикарбазидов на основе гидразидов дифенилфосфинилуксусной и муравьиной кислот, а также исследованию поведения (тио)семикарбазидов в гетероциклизации. Третья глава содержит экспериментальные данные проведенных исследований.

Личный вклад соискателя. Основная часть работы выполнена автором самостоятельно. Самостоятельная часть работы включает в себя: участие в постановке цели и задач исследования; сбор и анализ литературных данных по теме диссертации; проведение комплекса экспериментальных исследований; анализ и интерпретацию полученных в ходе исследования результатов, их обобщение и формулирование выводов по работе; участие в подготовке публикаций по теме диссертации.

Автор выражает благодарность и признательность своему научному руководителю д.х.н., доценту Гавриловой Елене Леонидовне за выбор интересной темы исследования, за внимательное руководство, поддержку и неоценимую помощь на всех этапах выполнения работы, которые позволили получить значимые научные результаты. Автор выражает глубокую признательность и благодарность к.х.н., с.н.с. ООО «НПФ Синтол» Крутову Ивану Алексеевичу за помощь в постановке задач, полезные советы и помощь при обсуждении результатов; к.х.н., доценту кафедры ОХ Бурангуловой Рамиле Нурлыгаяновне за совместную постановку эксперимента и его интерпретацию; к.х.н., н.с. ФГБУН ИОХ им. Н.Д. Зеленского РАН Самигуллиной Аиде Ильдусовне за проведение рентгеноструктурного анализа; коллективу лаборатории спектроскопии ЯМР ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН в частности к.х.н., с.н.с. Сякаеву Виктору Васильевичу за помощь в проведении ЯМР-экспериментов; аспиранту, ассистенту кафедры ОХ Комунаровой Дилбар Комилжоновне за участие в экспериментальной работе.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Существует два направления получения фосфорсодержащих гетероциклов: 1) введение фосфорного фрагмента в гетероциклическую систему; 2) циклизация фосфорсодержащего субстрата. Для получения фосфорсодержащих 1,2,4-триазол(он)тионов перспективным и доступным нам представляется использование синтетических возможностей к циклизации ранее не известных фосфорилированных(тио)семикарбазидов, полученных на основе гидразида дифенилфосфинилуксусной(муравьиной) кислоты.

1 Новый способ получения фосфорилированных гидразидов карбоновых кислот

Нами предлагается новый способ получения эфиров дифенилфосфинилкарбоновых кислот основанный на использовании в качестве

промежуточного соединения триметилсилилового эфира дифенилфосфинистой кислоты.

На схеме 1 приведены этапы синтеза гидразидов **1.1** и **1.2**. Предложенный способ получения основан на реакции фосфиноксида **8** и триметилхлорсилана в присутствии третичного амина с образованием триметилсилилового эфира **A**, который без выделения из реакционной массы вводили в реакцию с этилбромацетатом или этилхлорформиатом. Далее полученные эфиры дифенилфосфинилуксусной **6.1** и муравьиной **6.2** кислот обрабатывали гидразингидратом. Целевые продукты **1.1** и **1.2** перекристаллизовывали из этилового спирта.

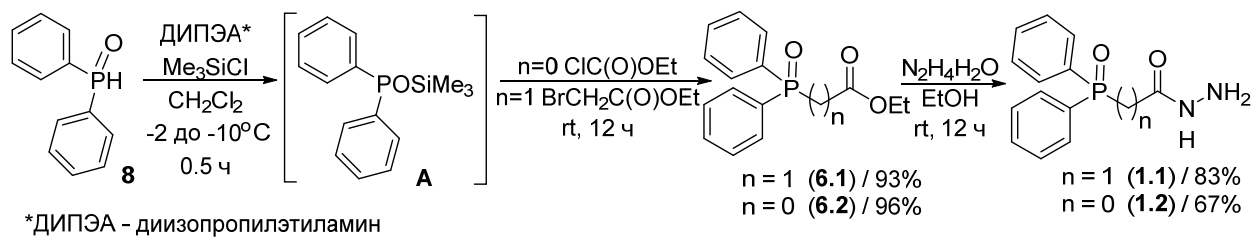


Схема 1.

Найдено, что в процессе реакции триметилхлорсилан регенерируется, что позволяет снизить его молярное соотношение по отношению к фосфиноксиду **8** с 1:1 до 1:0.2.

Предложенный способ является более простым по сравнению с известными, что позволяет получать гидразиды дифенилфосфинилкарбоновых кислот с высокими выходами при небольших энергозатратах (температура проведения реакции 22-25°C) и без выделения промежуточного продукта. Установленная регенерация триметилсилана в процессе синтеза, позволяет снизить его расход до 20%.

2 Синтез и исследование циклизации фосфорилированных тиосемикарбазидов

2.1 Синтез тиосемикарбазидов на основе гидразидов дифенилфосфинилуксусной и муравьиной кислот

Ранее в нашей группе были получены фосфорилированные ацилтиосемикарбазиды **2.1а-в** [Ж. общ. хим., 2017, Т. 87, С. 1977-1983], для которых обнаружена интересная особенность – образование разнообразных кристаллосольватов с различными по природе сольватными молекулами. С целью расширения ряда фосфорилированных тиосемикарбазидов и исследования влияния заместителя в изотиоцианате на кристаллическую структуру конечного продукта, нами были синтезированы новые метил-, этил- и циклогексилацилтиосемикарбазиды **2.1г-е** из гидразида дифенилфосфинилуксусной кислоты и соответствующих изотиоцианатов (схема 2). В аналогичных условиях, синтезированы ранее неизвестные фосфорсодержащие аллил-, фенил-, метил-, этил- и циклогексилформилтиосемикарбазиды **2.2б-е** из гидразида дифенилфосфинилмуравьиной кислоты и соответствующих изотиоцианатов (схема 2). Формилтиосемикарбазид **2.2а** был получен из гидразида

дифенилфосфинилмуравьиной кислоты и тиоцианата калия в 10%-ом водном растворе соляной кислоты.

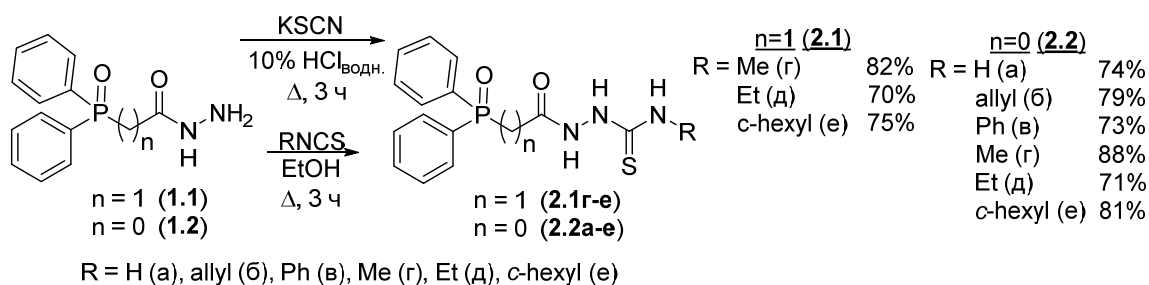


Схема 2.

Согласно данным РСА для полученных ацилтиосемикарбазидов **2.1г-е** в кристаллах воспроизводится *свернутая* конформация. Сравнительный анализ ранее полученных данных для соединений **2.1а-в** [Вестн. технол. ун-та, 2023, Т. 26, С. 5-10] с вновь полученными данными для соединений **2.1г-е** показал, что такая «циклизация» основного остова молекул в кристаллах является особенностью производных, замещенных по терминальной тиамидной группе фосфорилированных ацилтиосемикарбазидов (для не замещенного производного реализуются как *свернутая*, так и *линейная* конформация). На рис. 1а и 1б представлена геометрия молекулы **2.1д** в свернутой конформации и условное наложение четырех структур молекул соединений **2.1б-г,е** соответственно.

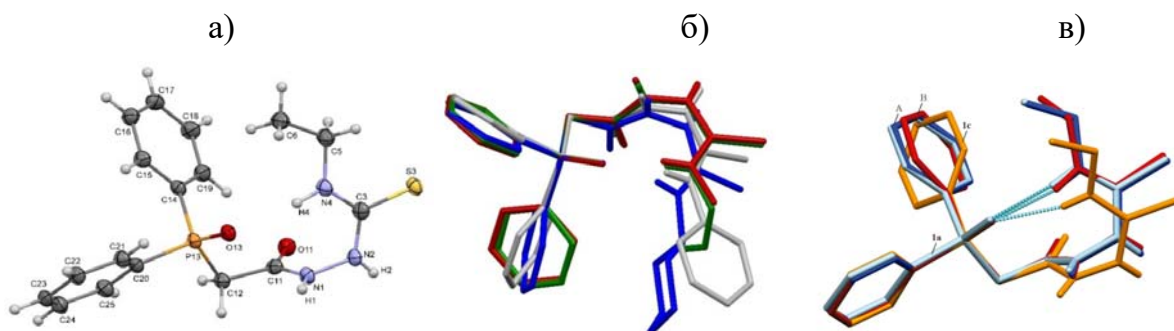


Рисунок 1 – (а) Геометрия молекулы соединения **2.1д-I**; (б) условное наложение независимых молекул соединений **2.1г** (красный), **2.1б** (зеленый), **2.1в** (серый), **2.1е** (синий); (в) условное наложение всех независимых молекул: **2.1д-I** (оранжевый), **2.1д-II** (светло-голубой) и **2.1д-III** (А-синий, молекула инвертирована, В-красный), наложение выполнено по атомам P13-O13-C12, пунктирными линиями показана внутримолекулярная водородная связь N–H...O типа. Атомы водорода, кроме амидных групп, не показаны

Для соединения **2.1д**, имеющего этильный заместитель при терминальном атоме азота (рис. 1в), были получены три полиморфные формы (**2.1д-I**, **2.1д-II**, **2.1д-III**), установлено, что полиморфизм обусловлен изменениями в надмолекулярной организации кристалла при сохранении конформации молекулы.

Для молекулярного строения формилтиосемикарбазидов **2.2** для всех производных характерна идентичная *свернутая* конформация, которая обусловлена

реализацией внутримолекулярной связи N-H...N типа между атомом водорода терминальной тиоамидной группы и атома азота N2 в качестве акцептора. Геометрия молекул **2.2a** и **2.2e** в кристаллах приведена на рис. 2а.

Соединение **2.2г** единственное в данном ряду является псевдо-рацематом (рис. 2б), в качестве хирального центра в молекуле можно рассматривать атом азота N2, который имеет пирамидальную форму. Остальные производные **2.1a-в,д,е** кристаллизуются в centrosymmetric пространственных группах, однако супрамолекулярная организация данных соединений различается из-за кристаллизации с различными сольватными молекулами. На рис. 3 приведены фрагменты упаковок кристаллов **2.2a** (а), **2.2д-II** (б), **2.2e** (в), представленных в виде кристаллосольватов.

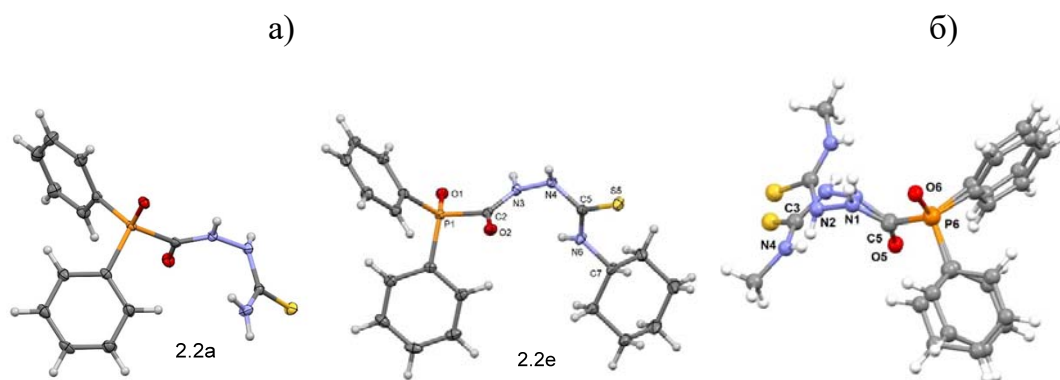


Рисунок 2 – (а) Геометрия молекул **2.2a** и **2.2e** в кристаллах; (б) условное наложение двух независимых молекул соединения **2.2г**, выполненное по фрагменту C5-O5-P6-O6

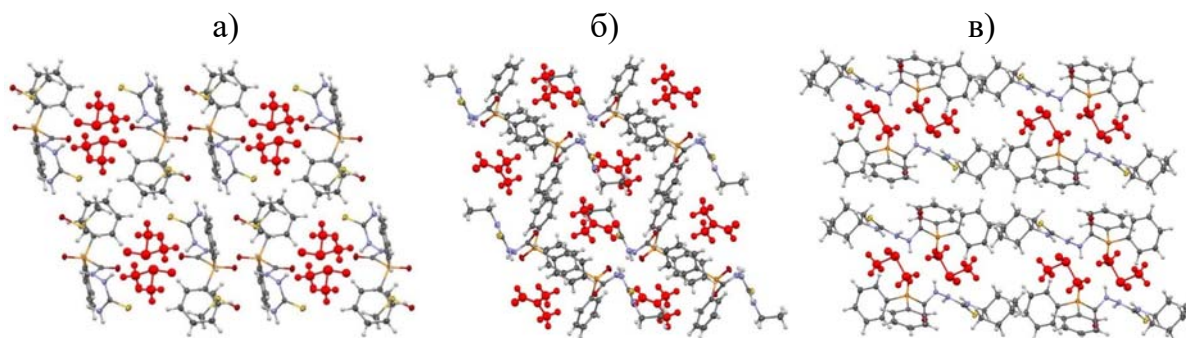


Рисунок 3 – Фрагменты упаковок кристаллов соединений **2.2a** (а), **2.2д-II** (б) и **2.2e** (в) представленных в виде кристаллосольватов. Молекулы растворителя выделены красным цветом. Для всех соединений растворитель располагается в одномерных каналах

Таким образом, получены новые фосфорилированные ацил- и формилтиосемикарбазиды **2.1г-е** и **2.2a-е** соответственно. Строение соединений **2.1г-е** и **2.2a-е** исследовано методами РСА, ЯМР ^1H , ^{31}P и ИК-спектроскопии, а состав подтвержден данными элементного анализа. Найдено, что ацилтиосемикарбазид, содержащий этильный заместитель при терминальном атоме азота кристаллизуется в различных полиморфных формах.

2.2 Циклизация фосфорилированных тиосемикарбазидов в водно-щелочной среде

Циклизацией полученных фосфорилированных ацилтиосемикарбазидов **2.1г-е** были выделены 1,2,4-Триазол-3-тионы **3.1г-е** с выходом 63-88% (схема 3).

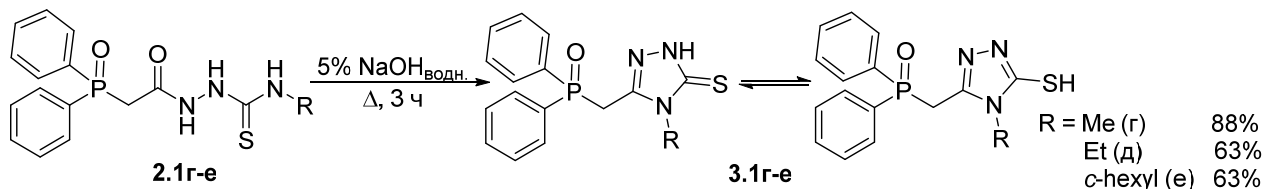


Схема 3.

1,2,4-Триазол-3-тионы могут существовать в двух таутомерных формах. Анализ ЯМР ^1H спектров показал, что в растворе наблюдается только тионная форма (сигнал NH протона наблюдается в области 13 м.д.). Однако, в ИК-спектрах, полученных фосфорилированных 1,2,4-триазол-3-тионов **3.1г-е** наблюдаются валентные колебания присущие как для тионной, так и для тиольной формы ($\text{C}=\text{S}$ в области 1287 см^{-1} , $\text{S}-\text{H}$ в области 2566 см^{-1}). Для соединений **3.1г** и **3.1д** удалось выделить монокристаллы тионной формы. Данные РСА показывают, что они образуют изоструктурные кристаллы без включения растворителя (рис. 4).

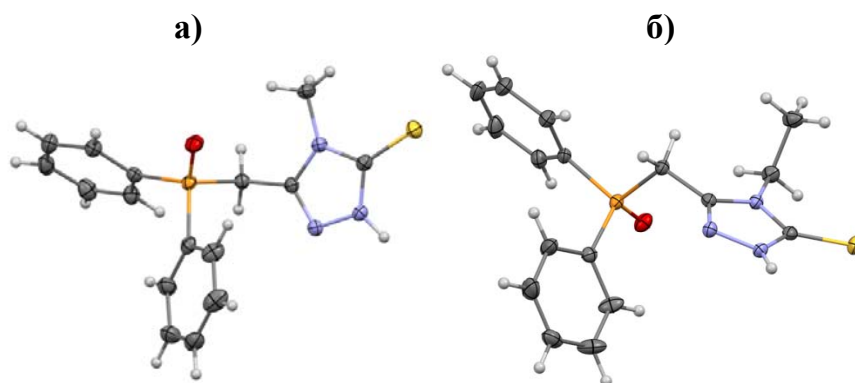


Рисунок 4 – Геометрии молекул **3.1г** (а) и **3.1д** (б) в кристалле

Исследование внутримолекулярной циклизации в водно-щелочной среде фосфорилированных формилтиосемикарбазидов **2.2а-е** показало, что ожидаемые триазолтионы **3.2** не образуются. В качестве продуктов реакции были выделены дифенилфосфиновая кислота **9** и 3-тиоксо-1,2,4-триазолидин-5-оны **10**, которые могли образоваться в результате разрыва $\text{P}-\text{C}$ связи (схема 4).

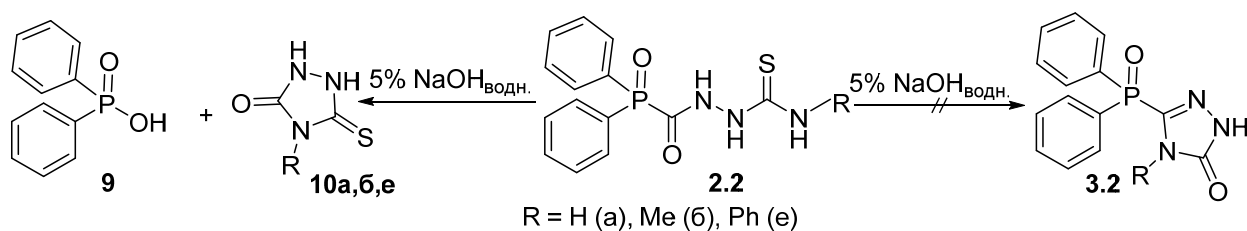


Схема 4.

Для доказательства структуры гетероцикла **10** использовали, в том числе, метод РСА. Алкилирование соединения **10e** этилбромацетатом позволило выделить кристалл **11**, структура которого представлена на рис. 5.

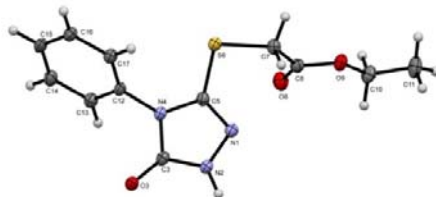


Рисунок 5 – Геометрия молекулы **11**

Для объяснения различия в поведении фосфорилированных ацил- и формилтиосемикарбазидов предлагаются следующие схемы превращений 5 и 6. В ацилтиосемикарбазидах нуклеофильный атом азота атакует электронодефицитный атом углерода карбонильной группы, далее происходит элиминирование воды с образованием тиолата натрия, который при добавлении соляной кислоты превращается в 1,2,4-триазол-3-тион (схема 5).

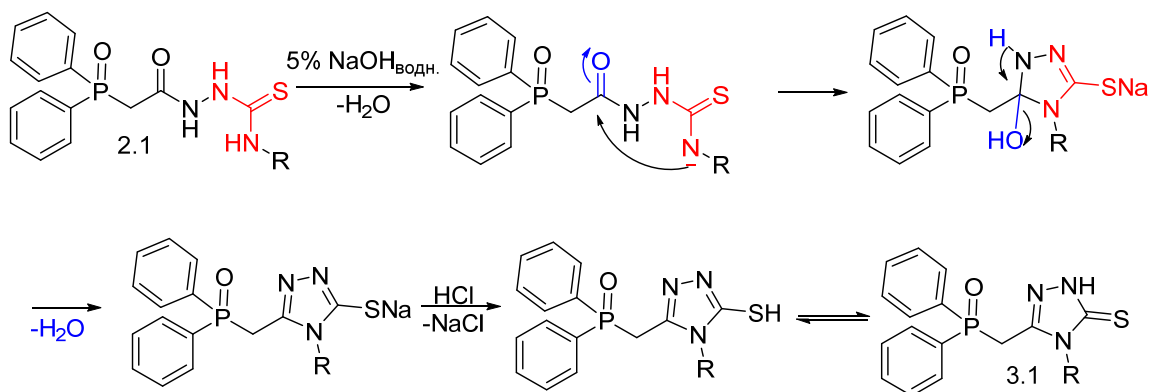
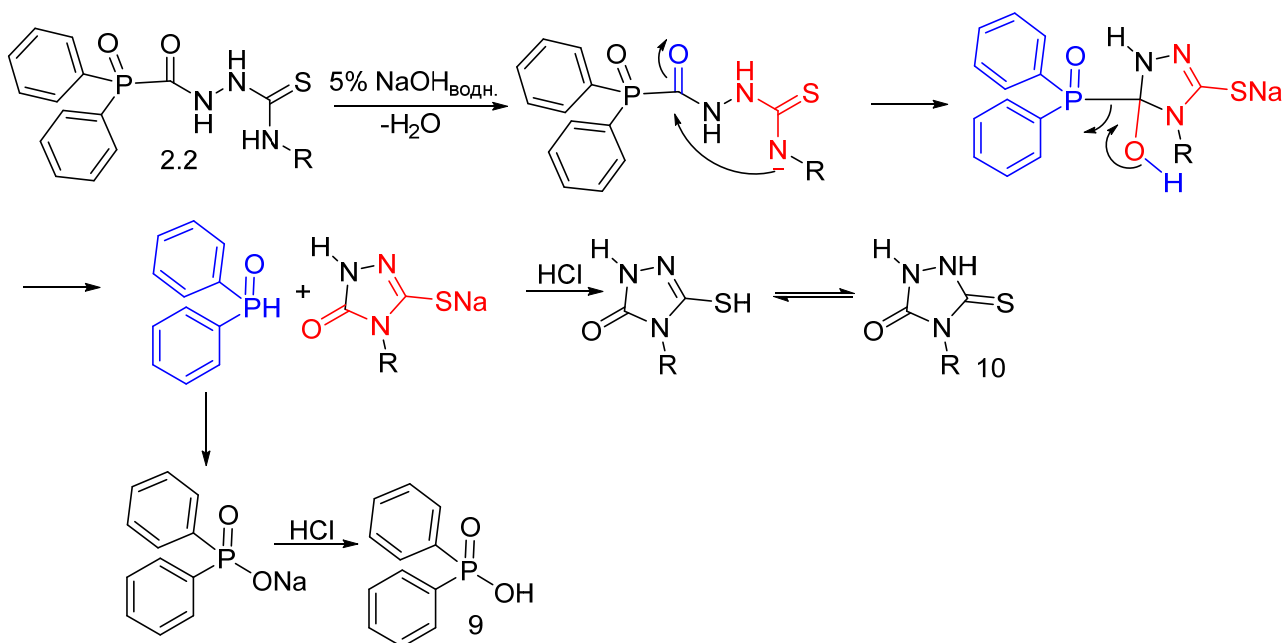


Схема 5.

В случае формилтиосемикарбазидов **2.2** мы предполагаем, что после атаки атома азота на углерод карбонильной группы, вместо элиминирования воды происходит разрыв P-C связи с отщеплением дифенилфосфинильного фрагмента. Образовавшийся дифенилфосфиноксид в водно-щелочной среде превращается в дифенилфосфиную кислоту **9**, одновременно из оставшегося фрагмента формируется гетероцикл **10** (схема 6).



Таким образом, внутримолекулярной циклизацией ацилтиосемикарбазидов **2.1г-е** в водно-щелочной среде синтезированы и охарактеризованы методами РСА, ЯМР ^1H , ^{31}P , ИК-спектроскопии (состав подтвержден данными элементного анализа) новые фосфорилированные триазолтионы **3.1г-е**. Показано, что формилтиосемикарбазиды **2.2а,б,е** в водно-щелочной среде подвергаются разрыву Р-С связи с образованием дифенилфосфиновой кислоты **9** и 5-тиоксо-1,2,4-триазолидин-3-онов **10**.

2.3 Циклизация фосфорилированных тиосемикарбазидов в кислой среде

С целью изучения синтетических возможностей фосфорилированных тиосемикарбазидов **2** в гетероциклизации в кислой среде, мы исследовали превращения ацил- и формилтиосемикарбазидов в концентрированной серной кислоте без растворителя при комнатной температуре (схема 7). Вместо ожидаемых 1,2,4-триазолтионов были выделены ранее неизвестные фосфорсодержащие 1,3,4-тиадиазолы **12.1** и **12.2**, которые, однако, также являются продуктами внутримолекулярной циклизации тиосемикарбазидов **2.1** и **2.2**.

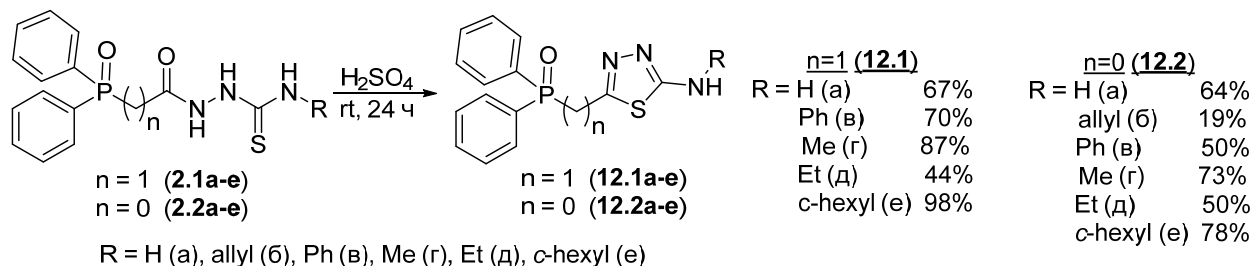


Схема 7.

Мы полагаем, что на первой стадии происходит протонирование кислорода карбонильной группы и формирование карбокатиона, одновременно происходит

переход тиосемикарбазидного фрагмента из тионной формы в тиольную, и атом серы атакует карбокатион. На второй стадии происходит элиминирование воды с образованием тиадиазольного цикла (схема 8).

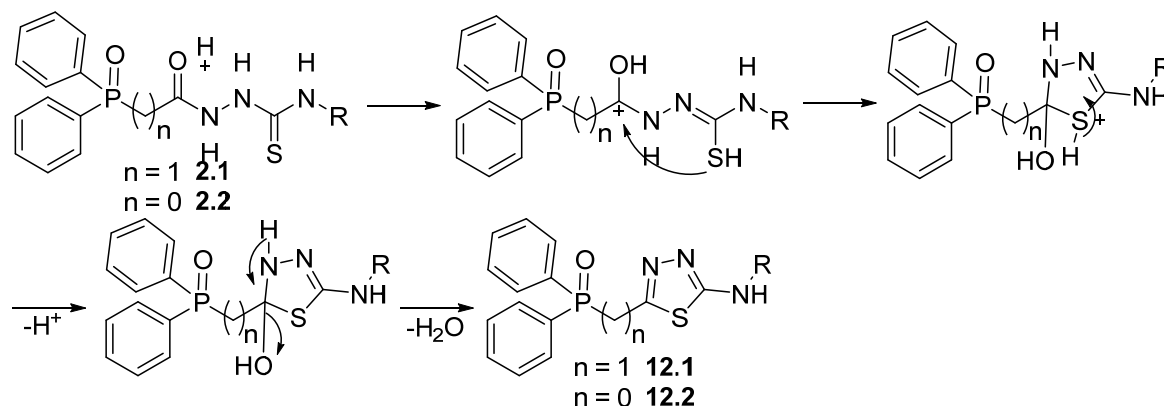


Схема 8.

Молекулярная структура тиадиазолов **12.1в-е** охарактеризована методом рентгеноструктурного анализа. Так, для соединения **12.1в** были изучены две кристаллические модификации, одна из которых представляет собой кристаллосольват с ДМФА в соотношении 1:1 (рис. 6а). На рис. 6б приведен центросимметричный димер, характерный для производных фосфорилированных тиадиазолов на примере соединения **12.1г**.

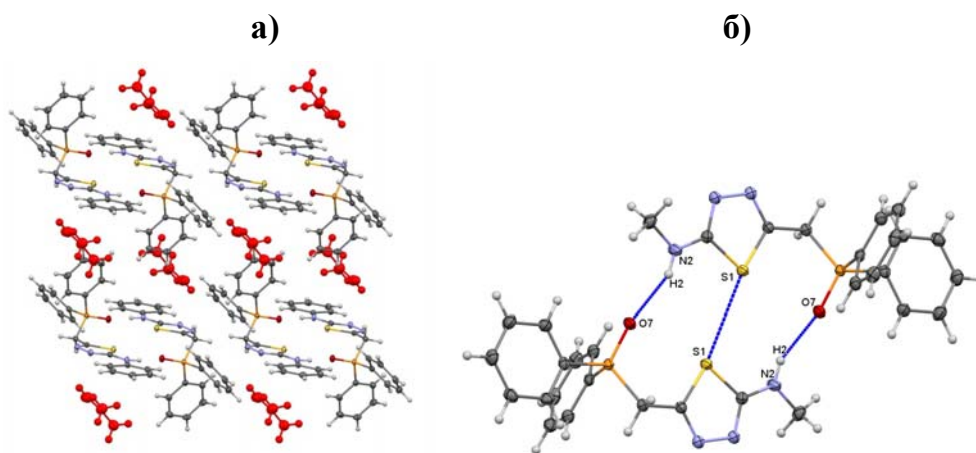


Рисунок 6 – (а) Кристаллосольват соединения **12.1в** с ДМФА в соотношении 1:1; (б) центросимметричный димер, характерный для производных фосфорилированных тиадиазолов на примере соединения **12.1г**

Было показано, что для производных ряда **12.2** (рис. 7а) супрамолекулярная организация существенно отличается от организации реализуемой в кристаллах тиадиазольных производных **12.1в-е**. Различные по морфологии одномерные ассоциаты в кристалле **12.2г**, образованные за счет классической водородной связи N-H...O типа приведены на рис. 7б.

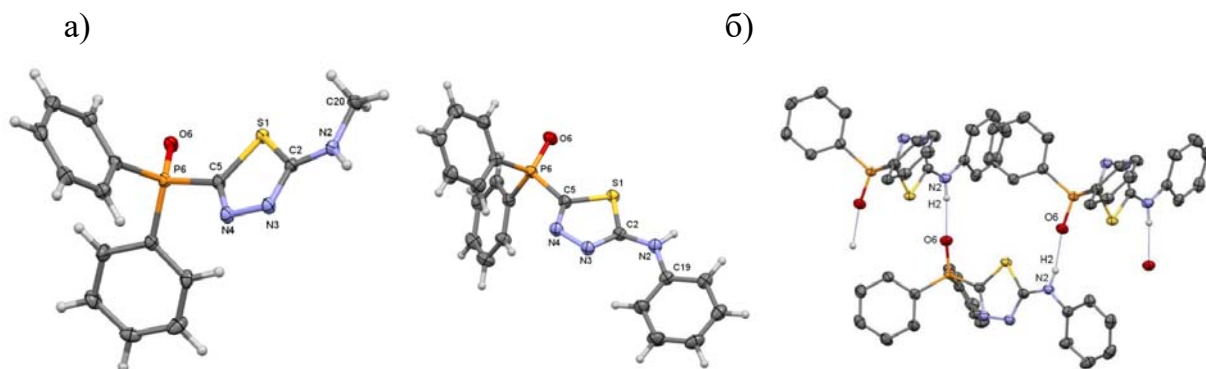
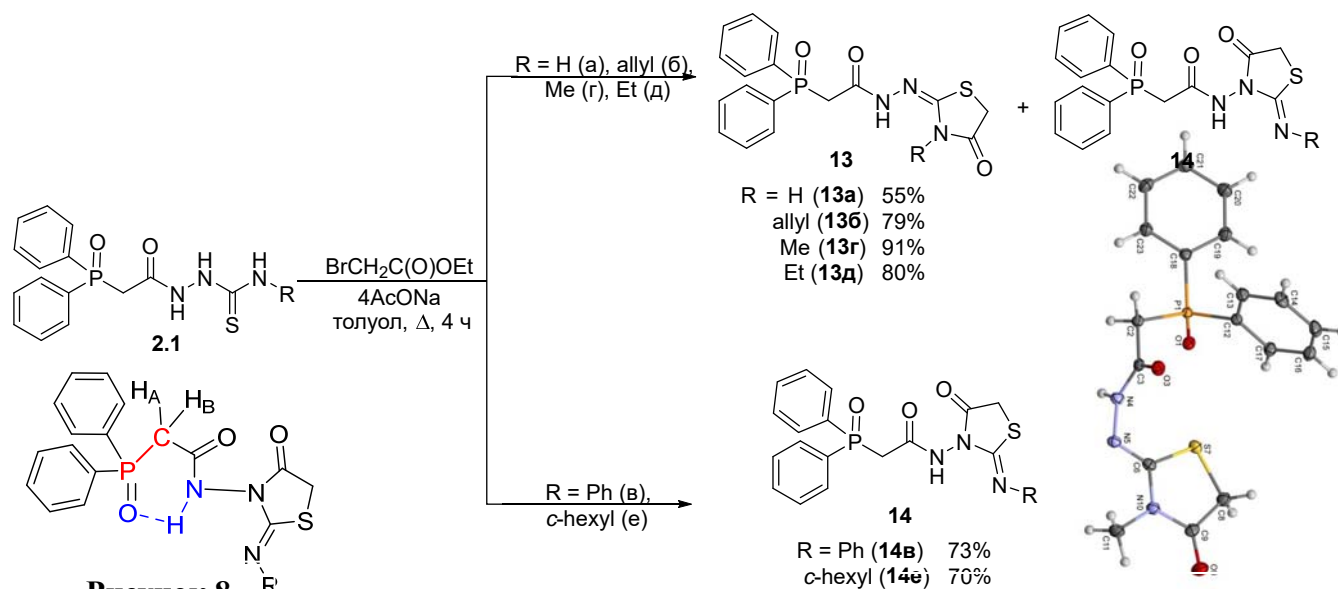


Рисунок 7 – (а) Геометрия независимых молекул соединений **12.2г** и **12.2в** в кристаллах, (б) различные по морфологии одномерные ассоциаты в кристалле **12.2г**, реализуемые за счет классической водородной связи N-H...O типа (показана пунктирной линией). Атомы водорода, за исключением амидных групп, не приведены

Таким образом, был синтезирован ряд **12.1** и **12.2** ранее неизвестных фосфорилированных тиадиазолов, структуры исследованы и охарактеризованы методами ЯМР ^1H , ^{31}P , ИК-спектроскопии, рентгеноструктурного анализа, а состав подтвержден данными элементного анализа.

2.4 Взаимодействие фосфорилированных тиосемикарбазидов с этилбромацетатом

С целью получения новых фосфорилированных триазолтионов было исследовано поведение тиосемикарбазидов **2.1** и **2.2** с этилбромацетатом в присутствии ацетата натрия в толуоле. Однако было обнаружено, что образуются ранее неизвестные фосфорилированные гетероциклы оксатиазолидинового типа **13** и **14** (схема 9).



Было обнаружено, что формирование в процессе реакции структуры **13** или **14** зависит от природы заместителя у терминального атома азота исходного

тиосемикарбазида. Так, в случае ацилтиосемикарбазида, содержащего фенильный или циклогексильный заместитель при терминальном атоме азота, в результате реакции был выделен структурный изомер **14**.

Резонансный сигнал протонов группы РСН₂ наблюдается в виде дублет-дублета в области 3.62-3.80 м.д., что объясняется реализацией АВХ-системы за счет неэквивалентных атомов водорода этой группы. Очевидно, неэквивалентность протонов связана с заторможенным вращением дифенилфосфинильного фрагмента относительно связи Р-С, благодаря образованию внутримолекулярной водородной связи N-H...O между атомом азота амидной группы и кислородом фосфинильного фрагмента (рис. 8).

Ацилтиосемикарбазида без заместителя или содержащие ациклические заместители (метил, этил и аллил) реагируют в аналогичных условиях по двум направлениям с образованием оксатиазолидиновых структурных изомеров **13** и **14**, о чем свидетельствуют данные ЯМР ¹Н и ³¹Р спектров реакционной смеси после удаления водорастворимых продуктов. Так, в ЯМР ³¹Р спектрах присутствуют два резонансных сигнала в областях 26.36-27.18 и 25.19-25.58 м.д. в соотношении 1:0.7 - 1:0.21. В ЯМР ¹Н спектрах резонансные сигналы протонов группы РСН₂ проявляются в виде двух дублетов при 3.66-3.70 и 3.72-3.84 м.д. в соотношении 1:0.14 - 1:0.27, а протоны группы SCH₂ в виде двух синглетов в областях 3.93-4.07 и 3.90-4.04 м.д. с таким же соотношением интегральных интенсивностей. Кристаллическая структура соединений **13г,д** подтверждена данными РСА (рис. 9).

Предполагаемый механизм реакции приведен на схеме 10. Тиольная форма тиосемикарбазида взаимодействует с этилбромацетатом с образованием S-алкилированного продукта. Далее, происходит атака карбонильного углерода по двум направлениям: если при терминальном атоме азота **N3** ацилтиосемикарбазида находится фенильный или циклогексильный заместители, реализуется атака атома азота **N2** и образуется структурный изомер оксатиазолидина **14** (путь 1); если же R = H, Me, Et, allyl, то происходит атака как терминального азота **N3**, так и атома азота **N2** и образуются структурные изомеры **13** и **14** с преимущественным образованием оксатиазолидина **13** (путь 2).

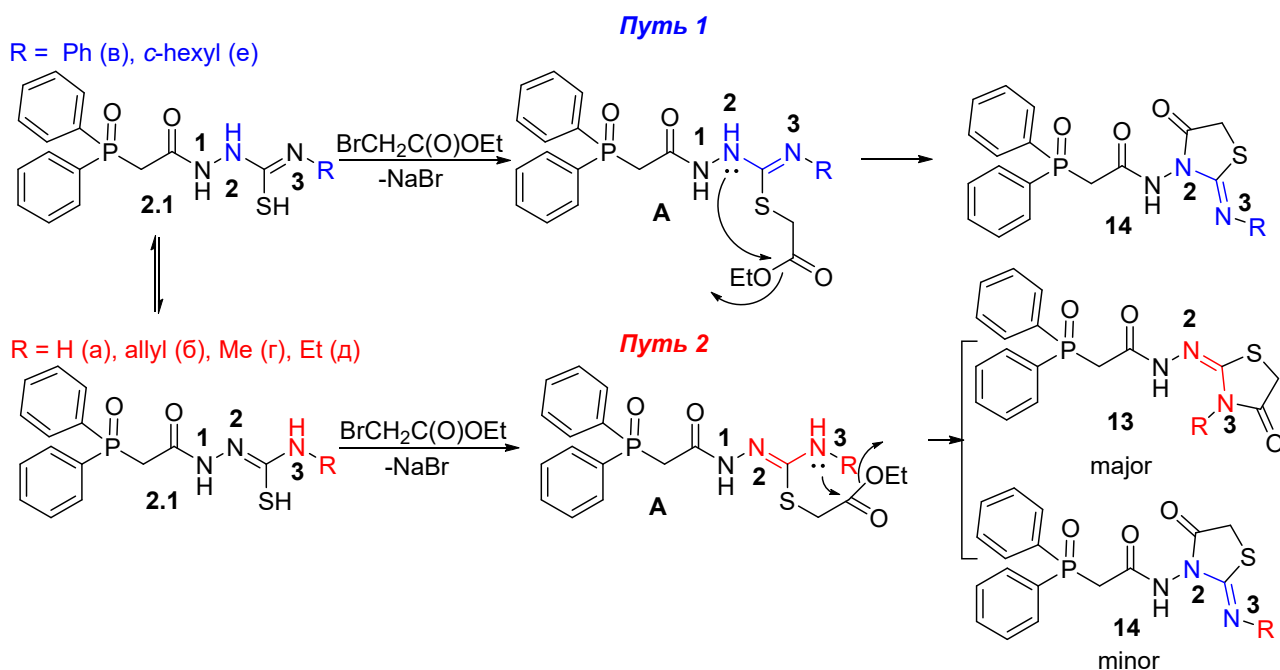


Схема 10.

Таким образом, были получены и охарактеризованы методами ЯМР ^1H , ^{31}P , ИК-спектроскопии, данными рентгено-структурного анализа новые фосфорилированные (оксатиазолидин-2-илиден)ацетогидразиды **13** и **14**. Установлено, что образование того или иного структурного изомера зависит от заместителя у терминального атома азота.

3 Синтез и исследование циклизации фосфорилированных семикарбазидов

С целью синтеза семикарбазидов – предшественников 1,2,4-триазол-3-онов, содержащих в своем составе фармакофорный дифенилфосфинильный фрагмент, нами было изучено взаимодействие гидразидов дифенилфосфинилуксусной **1.1** и муравьиной **1.2** кислот с различными изоцианатами: *n*-бутил-, фенил- и *p*-толилизотиоцианатами. В качестве растворителя нами были использованы апротонные растворители ТГФ и *o*-ксилол. Показано, что при взаимодействии гидразидов дифенилфосфинилкарбоновых кислот **1.1** и **1.2** с изоцианатами в соотношении 1:1 в кипящем ТГФ образуются ацилсемикарбазиды **15.1** и **15.2** (схема 11).

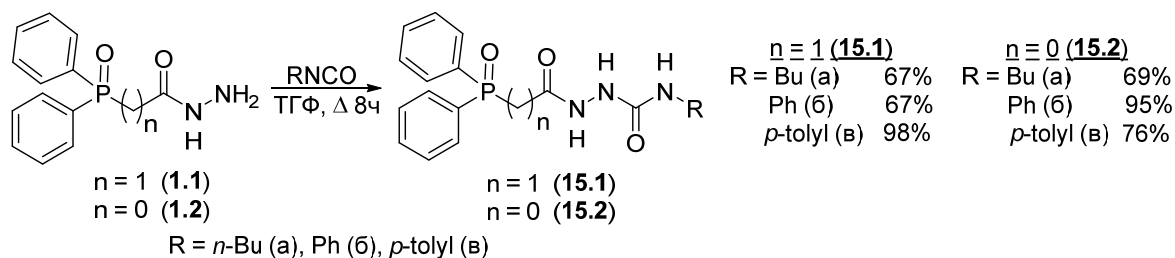


Схема 11.

В более высококипящем растворителе *o*-ксилоле реакция протекает следующим образом: при эквимольном соотношении гидразида **1.1** и изоцианатов

образуется смесь ацилсемикарбазида **15.1** и бисмочевины **16.1**; при соотношении гидразида **1.1** и изоцианатов 1:2.5 образуется только бисмочевина **16.1**. Для получения бисмочевин на основе гидразида **1.2** использовали соотношение реагентов 1:2.5, при этом была выделена только бисмочевина **16.26** (схема 12).

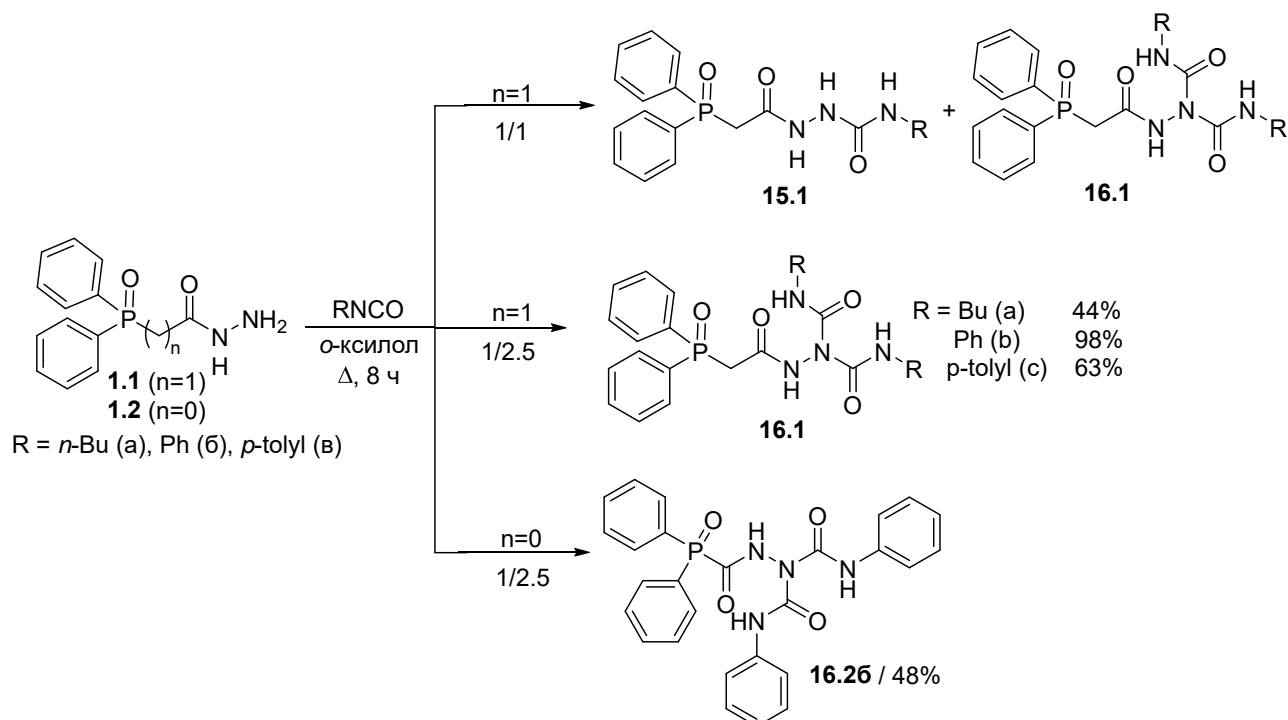


Схема 12.

Взаимодействием ацилсемикарбазидов **15.1** с изоцианатами в соотношении 1:1 в кипящем *о*-ксилоле были выделены исключительно бисмочевины **16.1**, что позволяет говорить о последовательном характере реакции.

Необычный факт образования бисмочевин можно объяснить влиянием фосфорсодержащего фрагмента на кислотные свойства протона при N2 семикарбазида (рис. 10).

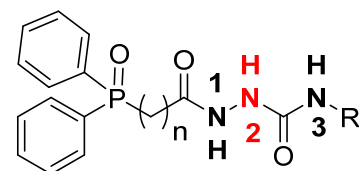


Рисунок 10.

Исследование семикарбазидов **15.1a-в** методом РСА показало, что их конформационное поведение существенно отличается от тиосемикарбазидов. Для семикарбазидов в кристаллах наблюдается *линейная* конформация, независимо от типа кристаллизации, кроме соединения **15.1a**, несущего бутильный заместитель при терминальном атоме азота, для которого существует несколько кристаллических полиморфных форм (рис. 11a). Структуры **15.1a-I** и **15.1a-III**, представляют собой кристаллосольваты, в которых реализуется *свернутая* конформация (рис. 11б). Структуры **15.1a-II** и **15.16,в** представлены *линейной* конформацией (рис. 11в).

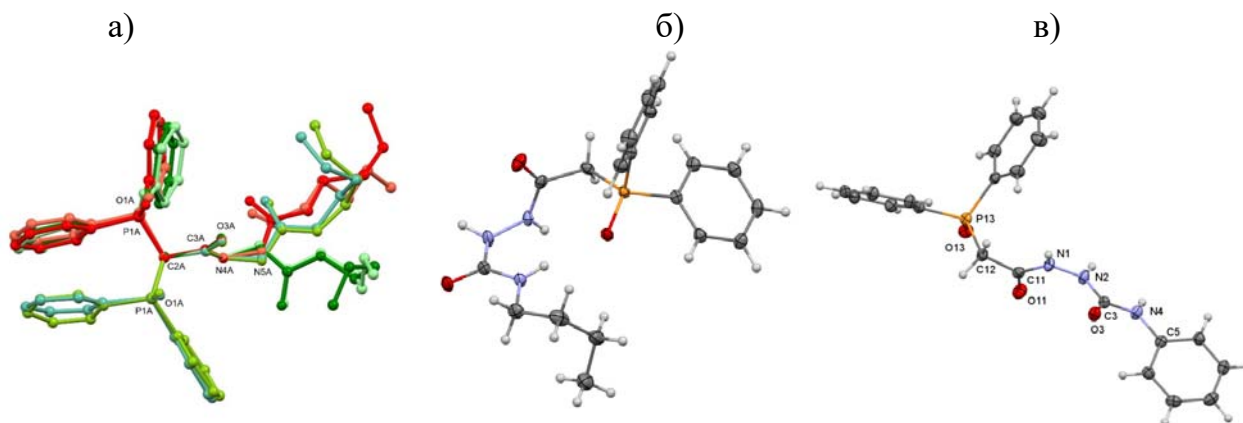


Рисунок 11 – (а) Наложение молекул двух полиморфов бутил-производного **15.1a**, с линейной конформацией семикарбазидного остова. Зеленым цветом выделены молекулы **15.1a-II** (ДМФА), красным – молекулы **15.1a-III** (EtOH). Две молекулы **15.1a** (EtOH) в «свернутой» конформации не представлены на рисунке; примеры *свернутой* (б) и *линейной* (в) конформаций молекул, наблюдаемых в кристаллах одной из форм соединения **15.1a** и соединения **15.16** соответственно

Геометрия молекул всех бисмочевин **16.1a-в** (рис. 12) в кристаллах идентична и воспроизводит обе конформации и *свернутую* и *линейную* внутри одной молекулы.

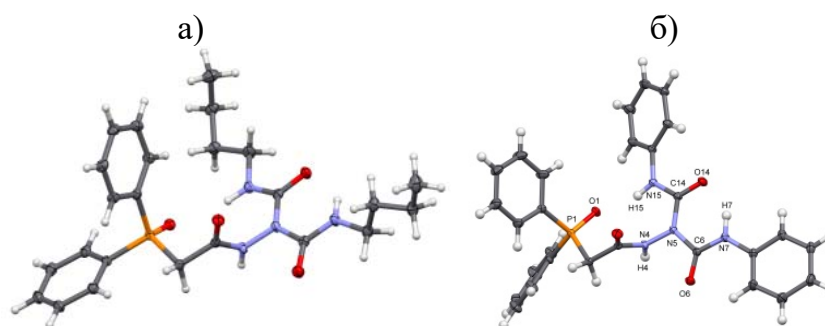


Рисунок 12 – Геометрия молекулы соединения **16.1a** (а), **16.16** (б)

Циклизацией фосфинилированных ацил- и формилсемикарбазидов в различных условиях выделить фосфорсодержащие триазолонны не удалось.

Таким образом, были получены ранее неизвестные фосфорилированные ацил- и формилсемикарбазиды **15.1** и **15.2**. Обнаружено необычное поведение фосфорсодержащих семикарбазидов, связанное с проявлением кислотных свойств протона во второй амидной группе семикарбазиды, приводящее к образованию фосфорсодержащих бисмочевин **16.1** и **16.26**. Строение соединений **15.1**, **15.2**, **16.1** и **16.26** исследовано методами РСА, ЯМР ^1H , ^{31}P и ИК-спектроскопии, а состав подтвержден данными элементного анализа. Установлено, что ацилсемикарбазид, содержащий бутильный заместитель при терминальном атоме азота кристаллизуется в различных полиморфных формах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1) Разработан новый способ получения гидразидов дифенилфосфинилкарбоновых кислот, основанный на реакции фосфиноксида с триметилхлорсиланом и дальнейшем взаимодействии триметилсилилового эфира дифенилфосфинистой кислоты с эфирами галогензамещенных карбоновых кислот. Установлено, что в процессе реакции происходит регенерация триметилхлорсилана, что позволяет снизить его расход.

2) Впервые синтезированы новые фосфорилированные формилтиосемикарбазиды и расширен ряд фосфорилированных ацилтиосемикарбазидов реакцией гидразидов дифенилфосфинилмуравьиной и уксусной кислот соответственно.

3) Найдено, что синтетические возможности фосфорилированных тиосемикарбазидов в гетероциклизации зависят от условий реакции. Так, в водно-щелочной среде из фосфорилированных ацилтиосемикарбазидов образуются новые 1,2,4-триазолтионы, в то время как, формилтиосемикарбазиды подвергаются расщеплению по Р-С связи, с образованием с дифенилфосфиновой кислоты и 5-тиоксо-1,2,4-триазолидин-3-онов; в кислой среде и ацил-, и формилтиосемикарбазиды циклизуются с образованием ранее неизвестных фосфорилированных 1,3,4-тиадиазолов.

4) Впервые исследована циклизация фосфорилированных тиосемикарбазидов с участием этилбромацетата. Найдено, что гетероциклизация ацилтиосемикарбазидов происходит с образованием структурных изомеров – фосфорилированных оксатиазолидинов, причем образование того или иного структурного изомера зависит от заместителя у терминального атома азота исходного ацилтиосемикарбазид.

5) Впервые получены фосфорилированные ацил- и формилсемикарбазиды реакцией гидразидов дифенилфосфинилуксусной(муравьиной) кислот с различными изоцианатами. Найдено, что повышение температуры реакции приводит к проявлению N-H кислотности во второй от атома фосфора амидной группе и образованию ранее неизвестных фосфорсодержащих бисмочевин. Установлено, что процесс образования бисмочевин имеет последовательный характер.

6) Установлено методом РСА, что ацилтиосемикарбазид, содержащий этильный заместитель, и ацилсемикарбазид, содержащий бутильный заместитель при терминальных атомах азота, кристаллизуются в различных полиморфных формах. Предпочтительным изомером для фосфорилированных семикарбазидов является *транс-транс-транс*-изомер, в отличие от фосфорилированных тиосемикарбазидов, для которых характерен *транс-цис-транс*-изомер по связям С-N ациклического остова.

Дальнейшее развитие научного направления, представленного в настоящей работе, позволит получить новые фосфорсодержащие гетероциклические структуры, имеющие перспективу использования при создании новых эффективных

лекарственных субстанций. Другим важным направлением развития данной работы является возможность использования фосфорилированных (тио)семикарбазидов, 1,2,4-триазолов, 1,3,4-тиадиазолов и оксатиазолидинов в качестве лигандов для металлокомплексов.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях.

Статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для размещения материалов диссертаций:

1. **Исаева, А.О.** Исследование взаимодействия гидразида дифенилфосфинилуксусной кислоты (Фосеназида) с различными изоцианатами / А.О. Исаева, И.А. Крутов, Р.Н. Бурангулова, Д.К. Комунарова, А.И. Самигуллина, Е.Л. Гаврилова // Вестник Технологического университета. – 2022. – Т. 25, № 7. – С. 5-9.

2. Samigullina, A.I. Labile crystal structure of *N*1-(diphenylphosphoryl)acetylthiosemicarbazide / A.I. Samigullina, **А.О. Isaeva**, I.A. Krutov, R.N. Burangulova, E.L. Gavrilova, D.V. Zakharychev, A.T. Gubaidullin // J. Struct. Chem. – 2023. – V. 64. – P. 276-287.

3. Самигуллина, А.И. Воспроизводимый супрамолекулярный синтон в кристаллах производных *N*4-замещенного *N*1-(дифенилфосфорил)ацетилтиосемикарбазиды / А.И. Самигуллина, **А.О. Исаева**, И.А. Крутов, Р.Н. Бурангулова, Е.Л. Гаврилова, А.Т. Губайдуллин // Вестник технологического университета. – 2023. – Т. 26, № 1. – С. 5-10.

4. Никитина, А.В. Исследование поведенческих эффектов новых фосфорилированных тиосемикарбазидов в эксперименте / А.В. Никитина, И.И. Семина, Д.О. Никитин, Е.Л. Гаврилова, Р.Н. Бурангулова, И.А. Крутов, **А.О. Исаева** // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2023. – Т. 3. – С. 68-76.

5. **Isaeva, А.О.** Reaction of diphenylphosphinal formic acid hydrazide with isothiocyanates / А.О. Isaeva, I.A. Krutov, R.N. Burangulova, D.K. Komunaro, A.I. Samigullina, E.L. Gavrilova // Russ. J. Gen. Chem. – 2023. – V. 93. – P. S463-S471.

6. Samigullina, A.I. Polymorphism in *N*4-ethyl-*N*1-(diphenylphosphoryl)acetylthiosemicarbazide crystals / A.I. Samigullina, **А.О. Isaeva**, D.K. Komunaro, R.N. Burangulova, E.L. Gavrilova, D.V. Zakharychev, A.T. Gubaidullin // J. Struct. Chem. – 2024. – V. 65, № 3. – P. 596-609.

Патент на изобретение:

1. Патент 2814311 С1 Способ получения гидразида дифенилфосфинилуксусной кислоты / Е.Л. Гаврилова, Р.Н. Бурангулова, И.А. Крутов, **А.О. Исаева**, Д.К. Комунарова; заявитель и патентообладатель Казанский национальный исследовательский технологический университет; заявл. 28.07.2023; опубл. 28.02.2024, Бюл. № 7.

Тезисы докладов и статьи в сборниках научных трудов и материалов конференций:

1. Гаврилова, Е.Л. Фосфорсодержащие 1,2,4-триазол-3-тионы. Синтез. Свойства / Е.Л. Гаврилова, И.А. Крутов, Р.Н. Бурангулова, **А.О. Исаева**, А.И. Самигуллина, А.Т. Губайдуллин // Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021» (Сочи, 12-16 октября 2021 г.): сб. тез. докл. – 2021. – С. 341.

2. **Исаева, А.О.** Синтез новых фосфорилированных триазол-3-онов и -тионов на основе производных фосфорилуксусных кислот и различных изационатов и тиоцианатов / **А.О. Исаева**, Д.К. Комунарлова, Р.Н. Бурангулова, И.А. Крутов, Е.Л. Гаврилова // Международная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2022» (Москва, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова 11-22 апреля 2022 г.): сб. тез. докл. – М: Издательство «Перо», 2022. – С. 507.

3. **Исаева, А.О.** Исследование влияние дифенилфосфенильного фрагмента на свойства тиосемикарбазидов и триазолтионов / **А.О. Исаева**, Д.К. Комунарлова, Р.Н. Бурангулова, Е.А. Сухих, И.А. Крутов, Е.Л. Гаврилова // Международная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2023» (Москва, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова 10-21 апреля 2023 г.): сб. тез. докл. – М: Издательство «Перо», 2023. – С. 598.

4. Комунарлова, Д.К. Исследование взаимодействия нейротропного препарата Фосеназид с различными изоционатами / Д.К. Комунарлова, **А.О. Исаева**, И.А. Крутов, Р.Н. Бурангулова, А.И. Самигуллина, Е.Л. Гаврилова // Всероссийская научная конференция Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней (Сочи (Лоо), 16-21 сентября 2022 г.): сб. тез. докл. – 2023. – С. 195.

5. Гаврилова, Е.Л. Новые гибридные биоматериалы на основе гидразидов фосфорилкарбоновых кислот и изотиоцианатов и изоцианатов / Е.Л. Гаврилова, **А.О. Исаева**, Р.Н. Бурангулова, Д.К. Комунарлова, А.И. Самигуллина, И.А. Крутов // I Междисциплинарная всероссийская молодежная научная школа-конференция (с международным участием) «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты» (Казань, ИОФХ им. А.Е. Арбузова, 18-22 сентября 2023 г.): сб. тез. докл. – ИОФХ им. А.Е. Арбузова, 2023. – С. 62.

6. **Исаева, А.О.** Новые фосфорилированные тиосемикарбазиды и карбазиды на основе дифенилфосфенилмуравьиной кислоты / **А.О. Исаева**, И.А. Крутов, Р.Н. Бурангулова, Д.К. Комунарлова, А.И. Самигуллина, Е.Л. Гаврилова // I Междисциплинарная всероссийская молодежная научная школа-конференция (с международным участием) «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты» (Казань, ИОФХ им. А.Е. Арбузова, 18-22 сентября 2023 г.): сб. тез. докл. – ИОФХ им. А.Е. Арбузова, 2023. – С. 162.

7. **Исаева, А.О.** Новые фосфорилированные тиосемикарбазиды и карбазиды на основе гидразидов фосфорилкарбоновых кислот / **А.О. Исаева**, И.А. Крутов, Р.Н. Бурангулова, Д.К. Комунарлова, А.И. Самигуллина, Е.Л. Гаврилова // Всероссийская научная школа-конференция «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней» (Москва (Красновидово), 19-22 января 2024 г.): сб. тез. докл. – 2024. – С. 43.