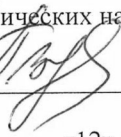


“УТВЕРЖДАЮ”
Первый проректор
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
университет промышленных технологий и дизайна»,
доктор технических наук, профессор

Луканин П.В.
«12» ноября 2024 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу
Исаевой Анастасии Олеговны на тему «Фосфорсодержащие тиосемикарбазиды и
карбазиды как прекурсоры для получения новых 1,2,4-триазолов»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3.Органическая химия (химические науки).

Актуальность работы. Существенная часть применяемых на практике синтетических биологически активных веществ содержит в своем составе в качестве основного структурного фрагмента гетероцикл. И это понятно, так как биохимические процессы в живой природе в значительной степени протекают с участием гетероциклических соединений. Среди огромного многообразия гетероциклических соединений важное место занимают производные триазолов. В медицинской практике они представлены такими лекарственными субстанциями, как рибавирин, тебуконазол, протиконазол, бромуконазол, миклобутанил, летрозол, анастрозол и многими другими. Многочисленными исследовательскими группами осуществляются работы по синтезу новых производных триазола, обладающих лечебными свойствами по отношению к различным заболеваниям. Среди таких соединений важное место занимают 1,2,4-триазол(он)тионы, способные проявлять свойства ингибиторов фермента репарации ДНК тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 (TDP1), перспективной мишени для противоопухолевой терапии. Особый интерес представляют фосфорсодержащие производные 1,2,4-триазол(он)тионов, эффективный способ получения которых из фосфорилированных тиосемикарбазидов разработан на кафедре органической химии Казанского национального исследовательского технологического университета. Эти соединения содержат в своем составе два фармакофорных фрагмента – пятичленный триазольный гетероцикл и дифенилфосфинильный фрагмент, наличие которого в структуре молекулы приводит к снижению токсичности, повышению биодоступности, синергетическому усилению имеющихся видов активности и появлению новых. Поэтому поиск новых методов получения подобных соединений является одной из **актуальных** задач современного органического синтеза, а **цель** диссертационной работы Исаевой А.О. состоящая в разработке методов синтеза производных 1,2,4-триазол(он)тионов на основе доступных исходных реагентов представляется важной и своевременной.

Общая структура работы. Диссертационная работа Исаевой А.О. изложена на 153 страницах, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов исследования, экспериментальной части, выводов и списка использованных литературных источников, включающего 191 наименование, содержит 7 таблиц, 85 схем реакций, 37 рисунков.

В литературном обзоре рассмотрены методы получения и биологическая активность различных триазол(он)тионов. Приводятся схемы получения производных 1,2,4-триазол(он)тионов с самыми разнообразными заместителями как в молекулах субстратов, в качестве которых используются тиосемикарбазиды и тиокарбогидразиды, так и в молекулах реагентов. Подробно и обстоятельно анализируются условия циклизации промежуточно образующихся веществ. Специальный раздел обзора посвящен синтезу фосфорсодержащих 1,2,4-триазолтион(он)ов и исследованию их биологической активности. Для составления литературного обзора автор использовал 109 источников, основная часть которых опубликована в последние 15-20 лет. Из литературного обзора следует, что тиосемикарбазиды и тиокарбогидразиды являются подходящими с различных точек зрения исходными веществами для конструирования новых соединений, проявляющих биологическую активность. Содержание и форма обзора свидетельствуют о способностях Исаевой А.О. обобщать и анализировать научную информацию, что позволило ей определить направления собственных исследований.

Для достижения поставленной цели диссертационного исследования Исаевой А.О. выполнен значительный объем экспериментальной работы, в результате которой получены важные научные данные по синтезу новых уникальных соединений и доказательству их строения.

Теоретическая значимость работы состоит в том, что автором предсказаны и экспериментально реализованы два подхода к синтезу фосфорилированных производных 1,2,4-триазол(он)тионов с использованием тиосемикарбазидов и карбазидов на основе гидразидов дифенилфосфинилкарбоновых кислот в качестве начальных исходных соединений, синтез которых осуществлен путем разработанного соискателем и сотрудниками нового способа.

Практическая значимость исследования заключается в экспериментальной разработке нового трехстадийного способа получения гидразидов дифенилфосфинилкарбоновых кислот, которые использованы в работе в качестве базовых исходных веществ. Кроме того, практически значимой является определение экспериментальных условий препаративного синтеза замещенных фосфорсодержащих 1,2,4-триазолов, 1,3,4-тиадиазолов и оксатиазолидинов, благодаря чему получен представительный ряд неизвестных ранее соединений, которые являются потенциальными биологически активными веществами.

Научная новизна работы определяется применением в исследуемых реакциях новых, ранее не изучавшихся сочетаний субстратов, реагентов и вспомогательных веществ, что позволило соискателю определить некоторые закономерности процессов циклизации фосфорилированных тиосемикарбазидов. Так, показано, что ацилтиосемикарбазиды в водно-щелочной среде циклизуются в 1,2,4-триазолтионы, а формилтиосемикарбазиды подвергаются распаду с расщеплением связи Р-С, образуя дифенилфосфиновую кислоту и 5-тиоксо-1,2,4-триазолидин-3-оны. В то же время в кислой среде фосфорилированные ацил- и формилтиосемикарбазиды образуют фосфорсодержащие тиадиазолы. Впервые исследована катализируемая основанием реакция дифенилфосфинилацилтиосемикарбазидов с этилбромацетатом, которая приводит к образованию ранее неизвестных структурных изомеров фосфорилированных оксатиазолидинов.

Достоверность результатов диссертационной работы не вызывает сомнения, так как они получены с использованием проверенных и общепризнанных экспериментальных методов синтетической органической химии, для установления состава и структуры новых соединений использованы современные и надежные методы ЯМР (^1H , ^{13}C , ^{31}P) и ИК спектроскопии, элементный и рентгеноструктурный анализ. Выводы из полученных экспериментальных данных сделаны на основе современных теоретических представлений органической химии. Они являются логичными и обоснованными.

Публикации, апробация, автореферат. Основное содержание диссертации изложено в 12 публикациях, из которых 6 - в журналах, рекомендованных ВАК РФ, а также в 1 патенте РФ. Результаты исследования были представлены также на 7 Международных и Всероссийских конференциях. Опубликованные работы и автореферат отражают основное содержание диссертационной работы.

По диссертационной работе имеются следующие замечания:

1. Вместо ожидаемых 1,2,4-триазолионов при действии концентрированной серной кислоты на фосфорилированные ацил- и формилтиосемикарбазиды были выделены ранее неизвестные фосфорсодержащие 1,3,4-тиадиазолы. Также ранее неизвестные фосфорилированные гетероциклы оксатиазолидинового типа были получены в реакциях тиосемикарбазидов с этилбромацетатом в присутствии ацетата натрия. Строение полученных продуктов установлено с помощью РСА. Однако было бы очень полезно внимательно рассмотреть для этих веществ данные ЯМР спектроскопии, в частности на ядрах ^{13}C , имея ввиду возможность их использования в других случаях, когда не будет возможности использовать метод РСА.
2. На стр. 54 соискатель пишет: «с целью ... исследования влияния заместителя в изотиоцианате (*исходное вещество*) на кристаллическую структуру конечного продукта, нами были синтезированы новые фосфорилированные метил-, этил- и циклогексилацилтиосемикарбазиды». РСА этих и многочисленных других полученных веществ выполнен, однако сравнительный анализ результатов автором исследования практически не сделан.
3. Ни при обсуждении полученных результатов, ни в экспериментальной части (стр. 106) соискатель не сообщает, каким образом были выделены продукты необычного протекания реакции формилтиосемикарбазидов со щелочью (дифенилфосфиновая кислота и 5-оксо-1,2,4-триазолидин-3-тионы), в которой расщепляется связь Р-С.
4. Работа изложена логично и стилистически выверено, однако в ней имеются некоторые опечатки, ошибки, неточности (стр. 51, 52, 57, 77, 97, 98, 107 и др.). Присутствуют отдельные неудачные выражения, например, «в спектре наблюдаются валентные колебания» (стр. 77), несоответствия в представлении результатов, например, полученные соединения на стр. 72-75 обозначаются с использованием кириллицы, а те же вещества в таблице 2.4 с применением латиницы

Однако перечисленные замечания не являются принципиальными, не влияют на высокую положительную оценку данной работы, при выполнении которой автор проявил незаурядное экспериментальное мастерство и глубокую теоретическую подготовку.

С результатами диссертационного исследования следует ознакомить следующие научные и научно-образовательные организации и учреждения: Институт элементоорганической химии им. А.Н.Несмеянова РАН, Института органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН, Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН, Московский государственный университет (химический факультет), Казанский (Поволжский) государственный университета, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Институт органической химии Уфимского научного центра РАН, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева.

Заключение

В целом работа Исаевой Анастасии Олеговны является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи в области органического синтеза, а именно: разработка методов синтеза новых соединений, сочетающих в своем составе гетероциклическую структуру (1,2,3-триазол, 1,3,4-тиадиазол и оксатиазолидин) и фосфорсодержащую группировку. Полученные соединения могут быть использованы в качестве биологически активных веществ.

Диссертация отвечает паспорту научной специальности ВАК 1.4.3. Органическая химия (химические науки) в пунктах 1, 3, 7.

Диссертационная работа Исаевой Анастасии Олеговны на тему «Фосфорсодержащие тиосемикарбазиды и карбазиды как прекурсоры для получения новых 1,2,4-триазолов» по поставленным задачам, уровню их решения и научной новизне полученных результатов полностью соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9-11, 13, 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а ее автор, **Исаева Анастасия Олеговна**, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки).

Диссертационная работа и отзыв обсуждены и одобрены на заседании кафедры органической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна», протокол № 4 от 12 ноября 2024 г.

Заведующий кафедрой органической химии
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
университет промышленных технологий и дизайна»,
доктор химических наук, профессор



Тришин Юрий Георгиевич

заведую

Сведения об организации: Национальный УК ВШС Т.Р. Шишигина
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна»,
191186, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Большая Морская, д.18
Тел. +7 (812) 315-75-25, e-mail: rector@stud.ru

Вход. № 05-8180
« 18 » 11 2024 г.
подпись