

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Исаевой Анастасии Олеговны «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.

Актуальность работы.

Согласно базе данных FDA (Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США), примерно 75% гетероциклических препаратов содержат азотистое ядро. Среди азотистых гетероциклов в медицинской химии особо выделяются 1,2,4 триазолы, включая 1,2,4 триазолоны и 1,2,4 триазолтионы, поскольку их производные проявляют широкий спектр свойств, среди которых наиболее важны антибактериальные, противогрибковые, противотуберкулезные, антиоксидантные, противоопухолевые, анальгезирующие, или противовоспалительные. Решающее влияние на изменение практически важных свойств 1,2,4 триазолов оказывают заместители. Производные фосфиноксидов известны своей способностью регулировать logD, улучшать водорастворимость, тем самым повышая биодоступность и снижая токсичность. Таким образом, объединяя два фармакофорных фрагмента – пятичленный триазольный гетероцикл и дифенилфосфинильный фрагмент, можно ожидать как появления новых видов активности, так и усиления существующих. Однако, в литературе представлены лишь несколько примеров получения фосфорсодержащих 1,2,4-триазол(он)тионов. В связи с этим, цель, поставленная в работе Исаевой А.О. - разработка новых подходов к синтезу фосфорсодержащих соединений, в состав которых входят широко применяемые и хорошо изученные гетероциклические ядра – триазолы, является актуальной задачей.

Работа построена по традиционной схеме и 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.

Во **введении** автор обосновывает актуальность, цели и задачи работы и обозначает научную новизну выполненного исследования.

В **первой главе** описаны методы синтеза 1,2,4-триазолтионов на основе тиосемикарбазидов, тиокарбогидразидов, а также с использованием иных подходов. Также освещаются методы синтеза 1,2,4-триазолонов и представлены примеры фосфорсодержащих 1,2,4-триазолтион(он)ов. Литературный обзор написан очень хорошим языком, логично построен, охватывает самую современную литературу и

подводит читателя к постановке цели исследования. Становится очевидным, что в литературе представлены лишь единичные примеры фосфорилированных производных 1,2,4-триазолтион(он)ов, что объясняет актуальность выбранной темы исследования.

Во второй главе автором представлены собственные исследования. Так, автором разработан простой, высокоэффективный и атом-экономный метод синтеза фосфорилированных гидразидов карбоновых кислот с участием триметилсилиловых эфиров фосфора, а на основе фосфорилированных гидразидов карбоновых кислот получена серия новых фосфорсодержащих ацил- и формилтиосемикарбазидов. Подробно обсуждаются структурные особенности полученных соединений, в т.ч. и геометрия в кристаллической фазе с привлечением рентгеноструктурного анализа. Исследована возможность циклизации фосфорсодержащих ацил- и формилтиосемикарбазидов в водно-щелочном растворе и обнаружено, что в случае ацилтиосемикарбазидов образуются 1,2,4-триазолтион(он)ы, а вот в случае формилтиосемикарбазидов происходит расщепление Р-С связи с образованием 3-тиоксао-1,2,4-триазолидин-5-онов и дифенилфосфиновой кислоты. Автором предложен механизм расщепления Р-С связи, который представляется логичным и вполне соответствует литературным данным. Отдельный блок работ посвящен исследованию циклизации фосфорсодержащих ацил- и формилтиосемикарбазидов в кислой среде. Показано, что и в случае формил-, и в случае ацилпроизводных происходит образование 1,3,4-тиадиазолов. Структуры и супрамолекулярная упаковка в кристалле установлены с привлечением рентгеноструктурного анализа. Проведено исследование реакционной способности фосфорсодержащих ацил- и формилтиосемикарбазидов с этилбромацетатом. Обнаружено, что в результате реакции образуются оксатиазолидиновые гетероциклы, причем в зависимости от структуры тиосемикарбазидов реакция приводит к образованию разных структурных изомеров оксатиазолидина. Так, наличие объемных фенильного или циклогексильного заместителей в тиосемикарбазиде из-за стерических препятствий блокирует доступ к НЭП терминального азота (N3), в результате реакция протекает с вовлечением ближайшего азота (N2). Финальный блок работ посвящен синтезу и реакциям ацил- и формилсемикарбазидов. Подобраны условия и получен ряд ацил/формилсемикарбазидов. Установлено, что при введении в реакцию избытка изоцианатов в высококипящем растворителе помимо семикарбазидов образуются и бисмочевины. Реакция носит последовательный характер – вначале образуется семикарбазид, а затем уже из него – бисмочевина. Конформации полученных бисмочевин в кристаллической фазе подробно изучены с привлечением рентгеноструктурного анализа.

Показано, что при введении ацилсемикарбазидов в водно-щелочной раствор циклизации с образованием триазолонов не происходит, а при введении формилсемикарбазидов в тех же условиях происходит расщепление Р-С связи аналогично ранее предпринятой попытке синтеза триазолтионов с образованием дифенилфосфиновой кислоты.

В третьей главе представлены подробные описания использованных приборов, методик синтеза, а также приводятся спектральные данные как для новых соединений, так и для уже известных (с указанием ссылок на спектральные данные). Структура соединений охарактеризована набором современных методов (ЯМР ^1H , ^{31}P , ^{13}C , ИК), уставлены температуры плавления кристаллических образцов, состав доказан элементным анализом. Значительное количество соединений охарактеризованы с использованием рентгеноструктурного анализа, основные кристаллические параметры сведены в приложении А.

Закключение по результатам работы базируется на обширном экспериментальном материале, является логичным и не вызывает сомнений.

Работа Исаевой А.О. обладает высокой степенью новизны:

- 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 основнокатализируемая 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.

Учитывая, что производные 1,2,4-триазолтионов, тиадиазолов, оксатиазолидинов обладают потенциальной биологической активностью, которая может быть дополнительно усилена фосфорсодержащим фрагментом, а также принимая во внимание потенциал использования полученных соединений, содержащих множественные гетероатомы, в качестве лигандов для металлокомплексов, обнаруженные в результате выполнения исследования закономерности и разработанные методы синтеза фосфорсодержащих гетероциклов имеют не только теоретическую, но и большую практическую значимость.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, поскольку работа выполнена с привлечением самых современных физических методов анализа, а значительная доля полученных структур исследованы с привлечением рентгеноструктурного анализа. Диссертационная работа прошла апробацию: материалы диссертации изложены в 6 рецензируемых изданиях. Материалы диссертации представлены на 7 Международных и Всероссийских конференциях, а также имеется 1 патент (Способ получения гидразида дифенилфосфинилуксусной кислоты).

Несмотря на общее положительное впечатление в процессе прочтения диссертации возник ряд замечаний и вопросов, которые не носят принципиального характера:

Вопросы по оформлению:

1. В ^1H ЯМР спектрах некоторых соединений (например, **2.2**, **12.2**, **10в**) сигналы описываются как дублет дублетов, при этом приводится лишь одна константа.
2. При описании спектров ^{13}C ЯМР необходимо указывать, проводилась ли развязка от протонов.
3. В экспериментальной части при описании спектра ^{13}C ЯМР соединения **14в** сдвиг при 168 м.д. приписан как сдвиг SCH_2 . Учитывая, что он указан в виде дублета, скорее всего это сигнал атома углерода карбонильной группы ациламидного линкера, расщепляющийся в дублет через 2 связи от фосфора.

4. На стр. 21-22 литературного обзора повторяется нумерация соединений (соединение 92).
5. В экспериментальной части при осушке автором вакуум водоструйного насоса указан как 0.06 мм.рт.ст., что вызывает сомнения, поскольку вакуум водоструйного насоса редко бывает выше 10 мм.рт.ст.

Вопросы по существу:

1. На схеме 2.9 (стр. 65) при попытке проведения внутримолекулярной циклизации формилтиосемикарбазидов **2.2 а-е** автором вместо ожидаемых продуктов были выделены дифенилфосфиновая кислота 3-тиоксо-1,2,4-триазаолидин-5-оны. Однако исходя из описания в экспериментальной части остается неясным, как именно данные вещества отделяли друг от друга.
2. При изучении взаимодействия фосфорилированных тиосемикарбазидов с этилбромацетатом автором на примере ацилтиосемикарбазида **2.1** показано, что образуются фосфорилированные оксатриазаолидиновые гетероциклы. Однако автор не указывает, как себя ведет в этой реакции формилтиосемикарбазид **2.2**.
3. Автор связывает появление АБХ-системы в случае продукта реакции фенолсодержащего ацилтиосемикарбазида с этилбромацетатом **14в** с появлением внутримолекулярной водородной связи между атомом кислорода фосфиноксидного фрагмента и амидным фрагментом. По какой причине данная водородная связь отсутствует в исходном фенолсодержащем ацилтиосемикарбазида, ведь у него также есть аналогичный NH-содержащий гидразидный фрагмент? Не совсем понятно, обнаружена ли предполагаемая внутримолекулярная водородная связь при анализе кристаллической структуры соединения? Также следует объяснить, почему в соединениях **14в** и **е** сигнал протона CH_2S фрагмента проявляется в виде дублета с довольно большой константой 16 Гц, тогда как в родственных оксатриазаолидиновых гетероциклах **13** этот же фрагмент проявляется в виде синглета.

Однако, обозначенные вопросы и замечания не носят принципиального характера и не снижают ценности полученных результатов.

Таким образом, диссертационная работа Исаевой Анастасии Олеговны «Фосфорсодержащие тиосемикарбазида и карбазида как прекурсоры для получения новых 1,2,4-триазолов» представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, в которой решена важная научная проблема синтеза фосфорилированных

(тио)семикарбазидов, 1,2,4-триазолов, 1,3,4-тиадиазолов и оксатиазолидинов – перспективных лекарственных субстанций. Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертации. Диссертация соответствует следующим пунктам паспорта специальности 1.4.3. Органическая химия: п.1 – выделение и очистка новых соединений, п.3 - Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул, п.7 – выявление закономерностей типа «структура-свойство».

Диссертационная работа Исаевой Анастасии Олеговны по объему, актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов соответствует критериям, предъявляемых ВАК РФ к кандидатским диссертациям, установленным в пунктах 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент

Доктор химических наук (специальность 1.4.3. Органическая химия)

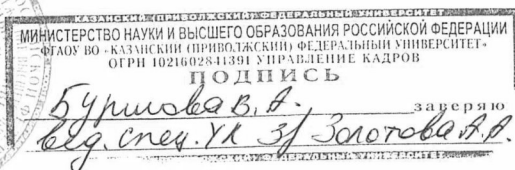
Доцент, профессор кафедры органической и медицинской химии Химического Института им. А.М. Бутлерова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Казанский (Приволжский) федеральный университет".

420008, Россия, РТ, г. Казань, ул. Кремлевская, д.18.

e-mail ultrav@bk.ru

Бурилов Владимир Александрович

18.11.2024



Вход. № 05-8188
«19» 11 2024 г.
подпись