

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию 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

Азотсодержащие гетероциклические соединения традиционно занимают важное место в органической химии. Представляют большой интерес триазолы, известные своей разнообразной биологической активностью и входящие в состав лекарственных препаратов. В качестве примера можно привести такие препараты, как Тебуконазол, Протиконазол, Бромуконазол, Миклобутанил, Луконазол, Летрозол, Рибавирин, Апрепитант и т.д. Однако среди триазол(он)тионов практически отсутствуют данные об их фосфорсодержащих аналогах. Эти соединения одновременно содержат два фармакофорных фрагмента – пятичленный гетероцикл триазол и фосфорильный фрагмент, наличие которого в структуре молекулы зачастую приводит к появлению новых свойств. Представленные данные однозначно говорят о высокой актуальности и перспективности исследований, направленных на поиск подходов к синтезу фосфорсодержащих соединений, в состав которых входят триазолы.

Таким образом, диссертационная работа Исаевой Анастасии Олеговны, направленная на поиск новых методов синтеза новых фосфорилированных производных 1,2,4-триазола, безусловно, является **актуальной и практически значимой**.

Цель диссертационной работы: синтез новых фосфорилированных 1,2,4-триазолов на основе фосфорсодержащих (тио)семикарбазидов.

Структура диссертационной работы и ее содержание

Работа изложена на 153 страницах машинописного текста, включает 7 таблиц, 37 рисунков, 85 схем, а также список литературы, состоящий из 191

наименований. Диссертация построена традиционно и состоит из введения, трех глав, заключения, списка цитируемой литературы, список условных сокращений и приложения.

В первой главе (литературный обзор) довольно подробно представлены существующие подходы к синтезу производных триазола на основе тиосемикарбазидов. Подробно представлены данные по их биологической активности. Отдельно описаны методы получения фосфорсодержащих 1,2,4-триазол(он)тионов. В целом, данная глава достаточно полно отражает текущее состояние исследований в этой области и позволяет сопоставить полученные автором результаты с уже известными данными.

Вторая глава посвящена обсуждению собственных результатов. Здесь диссертантом приведены основные результаты проведенного исследования. Описан синтез новых исходных тиосемикарбазидов на основе гидразидов дифенилфосфинилуксусной и муравьиной кислот. Достаточно подробно приведены данные рентгеноструктурного анализа для полученных семикарбазидов. Показано, что ацилтиосемикарбазид, содержащий этильный заместитель, кристаллизуется в различных полиморфных формах.

Получив исходные соединения, осуществили циклизацию фосфорилированных тиосемикарбазидов в водно-щелочной среде. Ацилтиосемикарбазиды подвергаются внутримолекулярной циклизации с образованием фосфорилированных триазолтионов. В отличие от ацилтиосемикарбазидов, формилтиосемикарбазиды в водно-щелочной среде подвергаются разрыву Р-С связи с образованием дифенилфосфиновой кислоты и 5-тиоксо-1,2,4-триазаолидин-3-онов. На следующем этапе осуществили циклизацию фосфорилированных тиосемикарбазидов в присутствии серной кислоты. Ацил- и формилтиосемикарбазиды в серной кислоте циклизуются до фосфорилированных тиадиазолов. Так же изучили реакции фосфорилированных тиосемикарбазидов с этилбромацетатом и показали, что продуктами оказались производные (оксатиазолидин-2-илиден)ацетогидразида. Установлено, что на направление реакции оказывают заместители у терминального атома азота.

Автору удалось получить фосфорсодержащие бисмочевины реакцией фосфорилированных семикарбазидов с изоцианатами в кипящем *о*-ксилоле. 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.

Третья глава содержит методики проведения химических экспериментов, физико-химические данные новых соединений (спектры ЯМР ^1H , ^{31}P , ИК спектроскопия, элементный анализ). В приложении приведены основные кристаллохимические параметры исследованных соединений.

Научная новизна

Диссертантом разработан новый способ синтеза гидразидов дифенилфосфинилкарбоновых кислот, основанный на реакции фосфиноксида с триметилхлорсиланом и эфирами галогензамещенных карбоновых кислот.

Показано, что ацилтиосемикарбазиды в водно-щелочной среде гетероциклизуются в 1,2,4-триазолтионы, в формилтиосемикарбазиде разрываются Р-С связи, что приводит к дифенилфосфиновой кислоте и 5-тиоксо-1,2,4-триазаолидин-3-онам. Впервые обнаружено, что ацил- и формилтиосемикарбазиды в серной кислоте образуют фосфорсодержащие тиadiaзолы. Впервые исследована реакция дифенилфосфинилацилтиосемикарбазидов с этилбромацетатом и показано, что продуктами реакции являются фосфорилированные оксатиазолидины. Установлено, что образование того или иного структурного изомера оксатиазолидина зависит от заместителя в исходном тиосемикарбазиде.

Теоретическая и практическая значимость

Разработан простой и удобный в реализации метод синтеза гидразидов дифенилфосфинилуксусной и муравьиной кислот. Синтезированы новые фосфорсодержащие 1,2,4-триазолы, 1,3,4-тиadiaзолы 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.

Степень обоснованности и достоверности

Диссертационная работа Исаевой Анастасии Олеговны является цельным, завершенным исследованием, выполненным на высоком научном уровне и имеющим практическую значимость. Результаты работы и выводы убедительны. Они основаны на данных, полученных с помощью современных методов исследования (ЯМР ^1H , ^{31}P спектроскопии, ИК спектроскопии, элементного анализа) и не вызывают сомнений.

Апробация работы

Основные результаты диссертации опубликованы в 6 статьях в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, и 7 тезисах докладов конференций различного уровня.

Выводы диссертации являются логичными, достоверными и обоснованными. Они базируются на собственных экспериментальных данных. Работа написана в хорошем стиле, построение ее логично и последовательно.

Автореферат достаточно полно отражает защищаемые научные положения диссертационной работы.

По работе имеются следующие замечания:

1. В тексте присутствуют опечатки: стр. 10 «производных 1,2,4-триазолов», стр. 29 «Реакция различных карбоновых кислот» и неудачные выражения: стр. 17 «в своей работе авторы [12] провели конденсацию», стр. 21 «к образованию 5-тиоксо-1,2,4-триазольного цикла **96**», стр. 42 «Производные 1,2,4-триазолона **228** могут проявлять бензодиазепиновую активность, сравнимую с препаратом Диазепам [96].», стр. 66 «Для объяснения различия в поведении фосфорилированных ацил- и формилтиосемикарбазидов предлагаются следующие схемы превращений 2.11a и 2.11б.».

2. На странице 78 описывается образование изомеров оксатиазолидина **13** и **14** в зависимости от заместителей в тиосемикарбазидах **2.1**. Приводится на схеме 2.17 предполагаемый механизм образования изомеров. Как предложенный механизм может объяснить, почему тот или иной заместитель способствует образованию либо изомера **13**, либо **14**.
3. На стр. 56 и 57 приводятся рисунки ЯМР ^1H и ИК-спектров. Вероятно, произошла опечатка в шифре соединения «**2.2.d**» и два раза указывается на рисунке 2.3 и 2.4 соединение **2.1г**.
4. На странице 52 приводится синтез соединений **1.1** и **1.2** (схема 2.5). Непонятна роль диизопропилэтиламина в этой реакции.
5. На странице 66 автор пишет «образующийся дифенилфосфиноксид», но на схеме 2.12 изображена дифенилфосфинистая кислота.
6. На странице 79 приводится описание спектра соединения **14в**. Как можно объяснить дублет протонов группы SCH_2 ?
7. В работе очень много данных РСА, однако, автором не приведены номера CCDC отснятых структур.

Заключение

Вышеуказанные замечания не являются принципиальными, не умаляют значимости проведенной большой синтетической работы и не влияют на общее положительное впечатление от диссертации Исаевой Анастасии Олеговны. Автором проведено актуальное исследование, выполненное на высоком экспериментальном и теоретическом уровне. Автореферат и публикации соответствуют основному содержанию диссертации.

Диссертационная работа Исаевой Анастасии Олеговны является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для развития органической химии. Считаю, что диссертационная работа «Фосфорсодержащие тиосемикарбазиды и карбазиды как прекурсоры для получения новых 1,2,4-триазолов» по актуальности, объему выполненной работы, научной новизне, теоретической и практической значимости, уровню обсуждения, достоверности полученных результатов, обоснованности научных положений и выводов полностью

соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Исаева Анастасия Олеговна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

старший научный сотрудник лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», кандидат химических наук

18 ноября 2024 г.

Смолобочкин Андрей Владимирович



Контактные данные

Телефон: 89274238475;

Почтовый адрес: 420088, РФ, г. Казань, ул. Арбузова, д. 8;

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»

e-mail: smolobochkin@iopc.ru.

Вход. № 05-8189
« 19 » 11 2024 г.
подпись