

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу
ЦАПЛИНА Григория Валерьевича, выполненную на тему:

«Разработка методов синтеза функциональных производных 1,2,4-триазол-1-илметилазолов с потенциальными фунгицидными свойствами» и представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 - Органическая химия

Химия азольных соединений получила сильнейшее развитие в середине прошлого века и толчком к этому послужило внедрение в медицинскую практику имидазольных и триазольных препаратов, и в первую очередь, продукта компании Pfizer - «Флуконазол» для лечения широко распространённой кандидозной инфекции. Позже, в медицинской химии и агрохимии появились гибридные противогрибковые препараты, созданные на основе триазольного фармакофора (итраконазол, вориконазол, альбаконазол, роваконазол) в настоящее время являются основными лекарственными препаратами, используемыми в медицине и в сельском хозяйстве для защиты от разнообразных грибковых заболеваний. Потребность в создании новых средств для лечения грибковых поражений не исчезла и стала в последнее время еще более актуальной, в связи с появлением штаммов патогенных грибов устойчивых к препаратам группы азолов. Тем не менее, анализ современных публикаций и патентов за последние пять лет показывает высокий интерес к поиску новых фунгитоксичных средств именно в группе азолов.

Настоящая работа посвящена поиску веществ с высокой фунгицидной активностью в рядах бигетероциклических соединений, производных 1,2,4-триазола, соединенного метиленовым линкером с гетероциклами, содержащими три гетероатома, с целью разработки новых действующих веществ для борьбы с грибковыми заболеваниями растений и животных, что является **важной и актуальной задачей**.

Научная новизна диссертационного исследования Цаплина Г.В. заключается в том, что автором разработаны эффективные методы получения и синтезированы ряды новых производных 1,2,4-триазол-1-илметилазолтионов и 1,2,4-триазол-1-илметилазоламинов. Разработан эффективный метод получения N-замещенных 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов и N⁴-замещенных-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тионов. Разработан универсальный метод кислотно-катализируемой циклоконденсации N⁴-замещенных-N¹-(1,2,4-триазол-1-илацетил)семикарбазидов, приводящий к новым N-замещенным 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-аминам. Впервые разработаны и изучены два подхода к синтезу новых N¹-замещенных 4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов по 3-х стадийной схеме.

Практическая значимость работы заключается в разработке эффективных методов синтеза целевых 1,2,4-триазол-1-илметилазолов и их функциональных производных из коммерчески доступного сырья. По результатам фунгицидных испытаний *in vitro* показана эффективность полученных соединений по отношению к шести видам фитопатогенных грибов; наиболее перспективные N⁴-бензил-, N⁴-(4-хлорбензил)-3-[2-(3,4-дихлофенилокси)этилтио]-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазолы, 2-(3,4-дихлорфеноксипропилокси)этилтио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол, 2-(2-метил-4-хлорфеноксипропилокси)этилтио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол превосходили эталон триадимефон по отношению к 4 видам грибов.

Структура и объем работы. Диссертационное исследование Цаплина Г.В. выполнено в классической форме и изложено на 228 страницах. Оно состоит из введения, обзора литературы на тему «Синтез и фунгицидная активность 1,2,4-триазол-1-илметилазолов», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка использованных источников, который насчитывает 204 ссылок.

Обзор литературы освещает известные методы синтеза производных 5-(азол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-аминов, 5-(азол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов, N⁴-замещённых-5-(азол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тионов, N¹-замещённых-4-(азол-1-илметил)-1,2,3-триазолов, 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-онов, а также включает подразделы, посвященные их биологической активности.

Обсуждение результатов изложено в главе 2 диссертационной работы и содержит 13 подразделов, касающихся обсуждения методов синтеза, проведения биологических испытаний новых полученных соединений на фунгицидную активность *in vitro*. Представлена оценка рострегуляторной активности соединений на семенах яровой пшеницы и огурцах. Для лидерных соединений приводятся результаты испытания на животных - оценка острой токсичности соединений на мышах.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, так как они получены с применением необходимых современных методов физико-химического анализа: ¹H- и ¹³C- ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS), рентгено-структурного анализа (РСА).

Апробация работы. Результаты работы автором докладывались на 9 всероссийских и международных научных форумах.

Публикации. Основные положения диссертационной работы опубликованы в 19 научных работах, из них 4 работы опубликованы в ведущих рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК при Минобрнауки России, входящих в международные системы цитирования Scopus/WoS, получено 4 патента РФ, 5 статей в прочих научных журналах, 6 опубликованных в материалах научных конференций различного уровня.

Замечания по работе сводятся к следующему:

1) автор при решении задачи получения функциональных производных 1,2,4-триазол-1-илметилазолов в большей степени получает ряды S-алкилазолов, а при попытке провести ацилирование 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов ограничивается одним примером синтеза единственной N-тиадиазолил-N'-метилмочевины. Непонятно почему не получены другие продукты ацилирования с ацетилхлоридами или других N-замещенных 1,3,4-тиадиазол-2-аминов.

2) Автором синтезированы широкие ряды соединений, исследованы их фунгицидные свойства *in vitro*, но не проведен молекулярный докинг для обобщения выводов связи структура – фунгицидная активность.

3). При модификации 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона различными алкилирующими агентами использовали ли в качестве основания более широкий ряд оснований.

4) Для выбранных автором соединений - лидеров, хотелось бы увидеть результаты тестов на антибактериальную активность, а также результаты по токсичности на клеточной линии НЕК.

5) В работе имеются данные о фунгицидной активности полученных соединений, показаны результаты тестов *in vitro* для лидерных соединений, данные по острой токсичности на животных, но отсутствуют данные о растворимости выбранных соединений в физиологических жидкостях, таких как вода, водные растворы для внутривенного введения.

6) В диссертационной работе отсутствуют номера схем и рисунков, но есть номера таблиц. В работе встречаются отдельные неудачные выражения и опечатки (например, «противовосполительную активность», «гидрозинолиз», «тонкое строение было доказано методом РСА» и др.).

Данные замечания не снижают научной значимости исследования и не влияют на достоверность, а также на основные выводы, сделанные в работе.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Материалы, приведенные в диссертации Цаплина Г.В., представляют интерес для исследователей, работающих в области органической химии, химии гетероциклических соединений, а также синтеза биологически активных веществ. С работой целесообразно ознакомить такие вузы и научные центры, как МГУ им. М.В. Ломоносова, СПб ГТИ (ТУ), РУДН, ИОХ РАН, ИНЭОС РАН, НИОХ СО РАН, КНИТУ, Самарский ГТУ, РГНИМУ им. Н.И. Пирогова, ПГФА и др.

Заключение. Диссертационная работа Цаплина Григория Валерьевича характеризуется высокой актуальностью и имеет необходимый уровень научной новизны, а полученные результаты имеют теоретическую и практическую значимость.

Положения, выносимые автором на защиту, научно обоснованы, отражают суть проведенного исследования и находят достоверное подтверждение в изложенном материале.

Таким образом, диссертационная работа Цаплина Григория Валерьевича на тему «Разработка методов синтеза функциональных производных 1,2,4-триазол-1-илметилазолов с потенциальными фунгицидными свойствами» представляет собой законченное исследование, соответствует специальности 1.4.3 Органическая химия, а именно следующим ее направлениям: выделение и очистка новых соединений; развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; выявление закономерностей типа «структура – свойство». Представленные в работе данные позволяют сделать вывод о том, что диссертационная работа «Разработка методов синтеза функциональных производных 1,2,4-триазол-1-илметилазолов с потенциальными фунгицидными свойствами» является законченной научно-квалификационной работой, которая по актуальности темы, характеру поставленных задач и уровню их решения, новизне экспериментального материала и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям ВАК РФ (п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в последней редакции)), а её автор, Цаплин Григорий Валерьевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент

научный сотрудник лаборатории химической трансформации антибиотиков
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе» кандидат химических наук,

Симонов Александр Юрьевич

16 сентября 2024 г.

Подпись А.Ю. Симонова заверяю
Учёный секретарь ФГБНУ «НИИЧА»
Кандидат химических наук



Кисиль О.В.

119021 Москва, ул. Большая Пироговская 13
Тел./факс: (499) 246-99-80,
E-mail: a.yu.simonov@gmail.com