

**Отзыв**  
**на автореферат диссертации**

**Цаплина Григория Валерьевича**  
**на тему «Разработка методов синтеза функциональных производных**  
**1,2,4-триазол-1-илметилазолов с потенциальными фунгицидными свойствами»,**  
**предоставленной на соискание ученой степени кандидата химических наук**  
**по специальности: 1.4.3. Органическая химия**

Нет необходимости доказывать, что создание новых типов химических средств защиты растений – пестицидов и всего того, что мы под этим понимаем, в т.ч. – фунгицидов, является фундаментальной основой для поддержания продуктовой безопасности нашей страны. Химические средства защиты растений — это в целом простой и безопасный (с определенными оговорками, конечно), способ повысить урожайность культур. Препараты помогают бороться с заболеваниями, сорняками, насекомыми и другими вредителями. Существуют разные виды таких средств, отличающиеся по составу, характеру действия, а также по объектам, на которые они действуют. Их разнообразие позволяет найти оптимальный вариант для каждого конкретного случая. Действительно, к числу постоянных вызовов здесь можно отнести 1) возникновение резистентности у микроорганизмов, 2) циклические изменения природных условий, 3) рост численности народонаселения.

В силу вышеприведенных причин разработка и создание новых типов или даже классов биологически активных веществ (БАВ) представляет исключительно важную народно-хозяйственную задачу. К числу таких классов БАВ можно с полной уверенностью отнести фунгициды, созданные на основе азолов (фунгициды системного действия), класса соединений, содержащих в молекуле триазольную и имидазольную группы. Считается, что механизм их фунгицидного действия включает способность влиять на биосинтез стерина у грибов, в частности синтез эргостерина, через блокирование реакции отщепления металлической группы от ланостерина в 14-м положении (C14-деметилирования).

Таким образом, в свете вышесказанного актуальность выбранного направления рецензируемого диссертационного исследования Г.В. Цаплина, а именно разработка методов синтеза новых подклассов 1,2,4-триазол-1-илметилазолов и их производных с потенциальной фунгицидной активностью, выявлением зависимостей влияния их структуры на биологическую активность, не вызывает сомнений.

Подкупает классическая схема построения диссертационного исследования, включающего литературный обзор, обсуждение собственных результатов диссертанта, экспериментальную часть, а также список цитированной литературы.

Диссертация Цаплина Г.В. обладает высокой степенью новизны, которая заключается в том, что синтезированные диссертантом 1,2,4-триазол-1-илметилазолтионов и 1,2,4-триазол-1-илметилазоламинов ранее не были описаны в литературе и являются родоначальниками широких рядов N- и S- производных. В этой связи, результатом работы является как заметное обогащение синтетической и практической составляющей химии азолов, так и в последующем раскрытии синтетического потенциала полученных производных азолов.

Для доказательства структуры синтезированных соединений использованы современные физико-химические методы (спектроскопия ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , включая двумерные импульсные последовательности, спектроскопия ИК, РСА, элементные анализ и др.) В этой связи можно утверждать, что полученные в ходе диссертационного исследования результаты и сделанные на их основе выводы достоверны и обоснованны.

Все разделы автореферата логически взаимосвязаны и в совокупности формируют завершённую научно-исследовательскую работу.

Среди полученных научных и практических достижений диссертанта, по мнению рецензента, можно выделить:

1. Разработку универсального метода кислотно-катализируемой циклоконденсации  $\text{N}^4$ -замещенных- $\text{N}^1$ -(1,2,4-триазол-1-илацетил)семикарбазидов, приводящую к новым N-замещенным 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-аминам. Здесь подкупает именно универсальность подхода и предложенные для этого рекомендации.
2. Впервые исследованные автором методы функционализации 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-2-тиона, 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадизол-2-тионов, 2-аминов, 5-(1,2,4-триазо-1-метил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона, -2-аминов, 4-амино-5-(1,2,4-триазо-1-илметил)-1,2,4-триазол-2-тиона поэкзоциклическим гетероатомам электрофилами различного строения. Представляется логичным следующий шаг – масштабирование предложенных подходов применительно к другим классам гетероциклических соединений.
3. Обнаруженную диссертантом фунгицидную активность в рядах 1,2,4-триазол-1-илметилазолов по отношению к шести видам фитопатогенных грибов *in vitro*.

Полученные диссертантом результаты широко представлены в профильных научных изданиях, внесенных в Перечень журналов и изданий, рекомендованных ВАК России для опубликования результатов диссертаций и доложены на значимых научных конференциях и симпозиумах, в т.ч. -международных. Практическая значимость работы

Автореферат и публикации в полной мере отражают основное содержание диссертации.

Проведенный анализ автореферата и материала, представленного в нем, позволяет сделать вывод о достижении автором поставленной цели исследования, выполнении задач, предшествующих достижению цели. Представленные к защите основные положения и выводы научно обоснованы.

При ознакомлении с текстом автореферата возникли следующие вопросы:

1. Диссертант отмечает, что проведение реакции циклоконденсации тиосемикарбазидов в присутствии концентрированной серной кислоты с последующим подщелачиванием аммиаком характеризуется умеренным выходом (35-80%). При этом подобные реакции для производных имидазола и бензимидазола, как это известно из литературы, протекают с количественным выходом. Есть ли у диссертанта объяснения этому?
2. Отмечается высокая чувствительность реакций с участием производных 1,2,4-триазола, приводящих к N-замещенным продуктам в водных растворах щелочей к гидролизу, а следовательно, к понижению выхода целевого продукта. Имеются ли альтернативные синтетические подходы к целевым продуктам?
3. На Рис. 2 (стр. 12) приведена структура триазола 33 по данным РСА. По мнению рецензента ее включение в структуру автореферата при полном отсутствии ее обсуждения не имеет никакого смысла.
4. Раздел 2.13, в котором описывается фунгицидная активность синтезированных соединений, безусловно, представляет высокую практическую значимость для профильных специалистов. Хотелось бы уточнить, каковы реальные перспективы внедрения препаратов в агрохимию и на базе какого подразделения осуществлялись эти исследования.

Важно отметить, что все приведенные выше замечания не влияют на высокую оценку научной ценности проведенного диссертационного исследования, а носят, по большей степени, дискуссионный характер.

Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия по направлениям исследований: «1. Выделение и очистка новых соединений»; «3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул»; «7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство». Рассматриваемая работа по актуальности темы, научной новизне, практической значимости полученных результатов, объему и уровню проведенных исследований полностью соответствует требованиям пп. 9-14

«Положений о порядке присуждения учёных степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым ВАК к диссертациям на соискание учёной степени кандидата химических наук.

Результаты диссертационного исследования представляют могут представлять интерес для научных коллективов научно-исследовательских академических и образовательных учреждений, работающих в профильной области.

Таким образом, дисертант Цаплин Г.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Отзыв подготовил

Негребецкий Вадим Витальевич, доктор химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия), доцент (специальность 02.00.03 – Органическая химия), профессор РАН, директор Института фармации и медицинской химии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. E-mail: negrebetsky1@rsmu.ru. тел. +7 (916) 853–71–13.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" Минздрава России (РНИМУ им. Н.И. Пирогова). Адрес: 117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр.6

E-mail: rsmu@rsmu.ru; тел.: +7 (495) 434-11-00. Сайт: <https://rsmu.ru>

 (Негребецкий Вадим Витальевич)

