

ОТЗЫВ

официального оппонента Газиевой Галины Анатольевны
на диссертационную работу Цаплина Григория Валерьевича «Разработка
методов синтеза функциональных производных 1,2,4-триазол-1-
илметилазолов с потенциальными фунгицидными свойствами»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3 – Органическая химия

Грибы-паразиты представляют опасность для здоровья людей и домашних животных, наносят ущерб сельскохозяйственным культурам и декоративным растениям. Болезни растений являются важным фактором сельскохозяйственного производства, приводящим к значительным экономическим потерям. Снижение урожая возделываемых культур от грибов-фитопатогенов в зависимости от агроэкоресурсов в разные годы варьирует от 5 до 30%, а в отдельные годы достигает 50% и более. Основной способ защиты урожая заключается в обработке растений фунгицидными препаратами. Их ежегодное потребление исчисляется тысячами тонн. Одним из последствий регулярного использования фунгицидов является возникновение в популяциях патогенов устойчивых к фунгицидам форм. Устойчивость к противогрибковым средствам представляет собой серьезную проблему и требует постоянного обновления используемых препаратов. В связи с этим работа Цаплина Григория Валерьевича, посвященная разработке методов синтеза производных 1,2,4-триазол-1-илметилазолов с потенциальными фунгицидными свойствами, является **актуальной и практически значимой**.

Работа построена традиционно, изложена на 228 страницах и состоит из введения, литературного обзора, основной главы с результатами собственных исследований автора, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, насчитывающего 204 источника.

В литературном обзоре подробно рассмотрены методы синтеза и химические свойства 1,2,4-триазол-1-илметилазолов и аналогичных имидазол- и бензимидазол-1-илметилазолов. Отдельная глава посвящена исследованиям биологической активности 1,2,4-триазол-1-илметилазолов с

акцентом на антибактериальное и фунгицидное действие. Содержание обзора литературы соответствует теме диссертации и гармонично связано с практической частью работы. Логично было бы закончить обзор рекомендациями для дальнейшей работы по этой теме.

Работа Цаплина Григория Валерьевича является продолжением исследований по поиску новых классов соединений с высокой фунгицидной активностью, ведущихся в группе Попкова Сергея Владимировича, и посвящена решению двух основных задач. Во-первых, это разработка методов синтеза триазолилметилзамещенных триазолов, оксадиазолов и тиадиазолов и их модификация по имеющимся функциональным группам. Во-вторых, это исследование фунгицидной и рострегулирующей активности полученных соединений.

Григорий Валерьевич проделал большую работу, в результате которой **получено** несколько типов новых 1,2,4-триазол-1-илметилазолов. Циклоконденсацией (1,2,4-триазол-1-илацетил)семикарбазидов и тиосемикарбазидов в кислой и основной средах синтезированы 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-окса(тиа)диазол-2-амины или 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-(ти)оны. Обработкой калиевой соли 2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-илацетил)гидразинкарбодитионовой кислоты серной кислотой при охлаждении получен 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тион, при нагревании в спирте – 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-тион, при нагревании в спирте с гидразин гидратом – 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тион. **Разработан** **новый** более простой одностадийный способ получения 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона сплавлением этилового эфира 2-(1,2,4-триазол-1-ил)уксусной кислоты с тиокарбазидом. **Предложены** два альтернативных метода получения 4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов. По методу А 1,2,4-триазол алкилировали пропаргилбромидом и вводили в 1,3-диполярное циклоприсоединение с органическими азидами в присутствии более чем 1 экв. катализатора аскорбата меди (выходы составили от 27 до 42%). По методу Б циклоприсоединением органических азидов к пропаргилловому спирту в присутствии каталитических количеств аскорбата меди получали

1,2,3-триазол-4-илметанола, в которых замещали гидроксигруппу на хлор, и полученными 1,2,3-триазол-4-илметилхлоридами алкилировали 1,2,4-триазол. Выходы целевых 4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов варьировались от 3 до 67%.

Вторая часть диссертационной работы Цапина Г.В. посвящена исследованию методов модификации функциональных групп полученных 1,2,4-триазол-1-илметилов. Автору удалось существенно расширить ряд потенциально биологически активных триазолилметилов, в первую очередь, за счет алкилирования триазол-, оксадиазол- и тиадиазолтионов по экзоциклическому атому серы. Кроме того, 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тион использован в реакциях с альдегидами и карбоновыми кислотами с участием аминогруппы.

Заключительная часть исследования включает данные по фунгицидной и рострегулирующей активности полученных соединений и определению их острой токсичности. В результате выявлены некоторые закономерности связи структура – фунгицидная активность. Во-первых, показано, что 2-алкилтио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тионы являются более эффективными фунгицидами, чем их 1,3,4-оксадиазол- и 1,2,4-триазольные аналоги. Во-вторых, к увеличению фунгицидной активности приводит введение галогенфеноксипропилового фрагмента к атому серы. Найдены соединения-лидеры, превосходящие по активности эталон триадимефон.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, так как строение новых соединений однозначно установлено современными физико-химическими методами: спектроскопия ^1H и ^{13}C ЯМР, масс-спектрометрия, масс-спектрометрия высокого разрешения.

Результаты работы опубликованы в 4 статьях в российских и международных научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus), и рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных работ, 4 патентах, 5 публикациях в прочих изданиях и представлены на российских и международных научных конференциях.

Диссертация Цаплина Г.В. является целостным и законченным исследованием, отвечающим критериям научной новизны и имеющим практическую ценность для органической и агрохимии. Таким образом, на основании анализа текста работы и публикаций автора можно заявить, что цель работы, сформулированная в постановочной части, автором достигнута. Представленные в работе научные положения, выводы и рекомендации являются обоснованными. Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертации. Тем не менее, при чтении диссертации возникли некоторые вопросы и замечания:

1. В цели работы упоминается итерационная схема: синтез ряда соединений – биологические испытания – анализ влияния структуры на биологическую активность – синтез. Какие конкретно соединения были или будут синтезированы в результате выявленных в данной работе закономерностей влияния структуры на биологическую активность?

2. В литературном обзоре отсутствуют выводы.

3. Автор использует необычную нумерацию соединений. Например, семикарбазиды **4а,е,ж**. При чтении непонятно, нужно ли ожидать появления семикарбазидов **4б-д**?

4. Стр. 77. Пробовали ли использовать другие окислители, кроме триодида калия в щелочной среде, для окислительной циклизации (1,2,4-триазол-1-илацетил)тиосемикарбазид?

5. Стр. 101. За счет чего замещение экзоциклической аминогруппы в соединении **29** повышает селективность алкилирования по атому серы, а не по эндоциклическому атому азота?

6. В работе имеются опечатки и неудачные выражения, например «корреляция размера линкера ст будущей фунгицидной активности» (стр. 4); «Примером бигетероциклических соединений, включающих в свой состав, наряду с азолами, пиридиновый фрагмент, является диссертационное исследование А. В. Кузенкова» (стр. 5,6); «в присутствие» (стр.20,21); «противовосполительную активность» (стр.57); «Плесневелые грибы» (стр. 63), «гидрозинолиз» (стр. 73, 74); «арилтиоизоцианатами и алкилтиоизоцианатами» (стр. 78) и др.

Указанные замечания не влияют на общее положительное впечатление от диссертационной работы и не затрагивают основные ее положения и выводы. Таким образом, диссертация Цаплина Григория Валерьевича «Разработка методов синтеза функциональных производных 1,2,4-триазол-1-илметилазолов с потенциальными фунгицидными свойствами» соответствует паспорту специальности 1.4.3 - Органическая химия по п. 1 «Выделение и очистка новых соединений» и п. 7 «Выявление закономерностей типа «структура – свойство». По актуальности, новизне, содержанию, объему, научной и практической ценности полученных результатов диссертация полностью отвечает требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук п. 9 Постановления Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 "О порядке присуждения ученых степеней" (в действующей редакции), а её автор Цаплин Григорий Валерьевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 - Органическая химия.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук,
ведущий научный сотрудник

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института органической химии им. Н.Д. Зелинского

Российской академии наук

 Г.А. Газиева

Контактные данные:

Тел.: +7 (499)-135-88-17

E-mail: gaz@ioc.ac.ru

13 сентября 2024 г.

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация 02.00.03 - «органическая химия».

Адрес официального места работы: 119991, Москва, Ленинский проспект, 47.

Подпись Газиевой Г.А. удостоверяю

К.х.н., ученый секретарь ИОХ РАН

13 сентября 2024 г.





И.К. Коршевец