

## О Т З Ы В

официального оппонента на диссертацию Шарипова Михаила Юрьевича на тему «Синтез и фунгицидная активность [1,2-бис(*трет*-бутилперокси)этил]бензолов и  $\alpha$ -тиоцианатов  $\beta$ -дикарбонильных соединений», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности: 02.00.03 – Органическая химия.

В настоящее время прямая функционализация доступных, широко распространенных реагентов с использованием различных окислителей привлекает к себе большое внимание как эффективная стратегия для получения биологически активных и сложных молекул. Особый интерес представляют направленные тиоцианирование и пероксидирование в виду того, что органические тиоцианаты и пероксиды являются перспективными фунгицидными препаратами: это сравнительно новые классы противогрибковых соединений и, в отличие от уже существующих препаратов, у патогенных грибов не выработалась к ним резистентность. С учётом этого диссертационную работу Шарипова М.Ю. следует признать **актуальной**.

Диссертация Шарипова М.Ю. написана по традиционному плану, она изложена на 182 страницах и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (342 наименования). Диссертация включает 124 схемы, 16 таблиц, 1 рисунок и 7 фотографий.

Во *введении* автор кратко, но ясно и аргументированно обосновывает важность и актуальность научного направления, в рамках которого выполнено данное исследование.

В *главе 1* тщательно, динамично и интересно изложены литературные данные по методам тиоцианирования с акцентом на работы, опубликованные после 1990 года. Показано развитие и разнообразие подходов, применяемых для введения тиоцианатной группы в субстраты различной природы.

*Глава 2* состоит из 4 частей, в которых автор подробно описывает и анализирует собственные результаты. Исследование включает в себя синтез, а также качественную и количественную характеристику продуктов прямого тиоцианирования  $\beta$ -дикарбонильных соединений тиоцианатом натрия под действием сильного одноэлектронного окислителя церий (IV) аммоний нитрата. Автором показано, что тиоцианирование малоновых эфиров в экспериментальном плане значительно отличается от тиоцианирования  $\beta$ -дикетонных и  $\beta$ -кетозэфиров.

Представлен результат применения солей кобальта и марганца в синтезе вицинальных биспероксидов [1,2-бис(*трет*-бутилперокси)этил]бензолов из стиролов под действием *трет*-бутилгидропероксида. Известно, что подобные реакции получения пероксидов с использованием солей металлов переменной валентности являются скорее исключением из практики химии пероксидов, поскольку применимы только к соединениям определенного строения, а подавляющее большинство превращений пероксидов в присутствии солей металлов происходят с разрывом связи O-O.

Автором выявлены высокая фунгицидная активность и избирательность действия полученных в ходе выполнения работы тиоцианатов и биспероксидов по отношению к 22 исследованным патогенным грибам. Важным технологическим преимуществом



найденных соединений является их простой двухстадийный синтез из коммерчески доступных недорогих соединений.

Основные итоги диссертационной работы сводятся к следующему:

1. Обнаружена реакция селективного пероксидирования С=С связи стиролов *трет*-бутилгидропероксидом в многостадийном процессе с участием солей кобальта и марганца,  $\text{Co}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{CoCl}_2$ ,  $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ ,  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{MnCl}_2$ , в результате которой образуются вицинальные бис-*трет*-бутилпероксиды с выходом от 34 до 75%. Предложен механизм реакции и показано, что в каталитическом цикле пероксидирования С=С связи осуществляется стадийная трансформация  $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ , а соли марганца в степенях окисления II, III и IV катализируют пероксидирование стирола *трет*-бутилгидропероксидом. Несмотря на большое количество элементарных стадий в этой реакции, весь процесс пероксидирования стиролов проходит с выходом до 75% в случае использования триацетата марганца.

2. Разработан эффективный способ  $\alpha$ -тиоцианирования  $\beta$ -дикарбонильных соединений, в том числе малоновых эфиров - соединений, практически не имеющих енольной формы, под действием церий (IV) аммоний нитрата и тиоцианата натрия. Выход образующихся целевых  $\alpha$ -тиоцианатов составил 80-98%.

4. Показано, что тиоцианирование малоновых эфиров в экспериментальном плане значительно отличается от тиоцианирования дикетонов и кетозэфиров:  $\beta$ -дикетоны и  $\beta$ -кетозефире тиоцианируются системой церий (IV) аммоний нитрат / тиоцианат натрия как при одновременном контакте всех трех реагентов, так и дигидраном, заранее генерированным в этой системе. Установлено, что реакция тиоцианирования малоновых эфиров протекает только при одновременном контакте всех трех реагентов, что объясняется механизмом реакции, согласно которому тиоцианатный фрагмент переносится на эфир из координационной сферы церия.

5. Проведены лабораторные и полевые испытания полученных соединений и обнаружена высокая фунгицидная активность по отношению к фитопатогенным грибам у тиоцианатов дикарбонильных соединений - продуктов двухстадийного технологического синтеза. Этот результат имеет большое значение для создания недорогих сельскохозяйственных фунгицидов, превосходящих по активности существующие препараты. Установлена закономерность связи структура - фунгицидная активность и выявлено, что  $\alpha$ -тиоцианаты  $\beta$ -дикарбонильных соединений: диэтил 2-фенил-2-тиоцианатомалонат, этил 2-(тиоцианато)-2-(4-нитробензил)-3-оксобутаноат, 3-гексил-3-тиоцианатопентан-2,4-дион проявляют фунгицидную активность, сравнимую и превосходящую таковую у фунгицидных агропрепаратов, применяемых на практике. Установлена высокая избирательная фунгитоксичность бис-*трет*-бутилпероксидов по отношению к патогенным грибам: *Pythium graminicola* и *Drechslera graminea* - возбудителю полосатой пятнистости ячменя. Проведенные полевые испытания полученных соединений показали перспективность их применения для предпосевной обработки семян пшеницы.

В целом, сформулированные положения, выносимые на защиту, **научная новизна** работы, её выводы и практическая значимость существенных замечаний у оппонента не вызывают.

**С практической точки зрения** полученные результаты могут быть значимы для



агропромышленного комплекса. Большая часть продуктов, полученных в настоящей работе, была испытана на фунгицидную активность *in vitro*. Важным достижением работы, находящимся на стыке органической химии, микологии и агротехнологий является обнаружение у тиоцианатов  $\alpha$ -замещенных  $\beta$ -дикарбонильных соединений высокой фунгицидной активности по отношению к различным классам фитопатогенных грибов. [1,2-Бис(*mpem*-бутилперокси)этил]бензолы обладают выраженной избирательностью фунгицидной активности по отношению к патогенным грибам *Pythium graminicola* и *Drechslera graminea*. Автором совместно с Всероссийским научно-исследовательским институтом фитопатологии проводятся исследования активности полученных соединений *in vivo* на различных сельскохозяйственных культурах в камерах искусственного климата и в полевых условиях. Важным технологическим преимуществом найденных соединений является их простой двухстадийный синтез из коммерчески доступных недорогих соединений, в то время как существующие препараты – импортруемые продукты многостадийного синтеза на основе труднодоступных в России исходных соединений.

*По работе у оппонента есть следующие вопросы и замечания:*

1. В целом, текст диссертации написан грамотным и понятным языком, однако не лишен небольшого количества опечаток (например, на с. 38, 97 и др.), а некоторые слова, выражения и формулировки неудачны. Например, цель диссертации сформулирована в трех предложениях и, на мой взгляд, перегружена деталями, которые можно было вынести отдельно в качестве задач работы. Несколько раз используется слово «процедура» (на с. 7, 65, 92, 93, 95), которое следовало бы заменить словом «методика».
2. В тексте диссертации недостаточно освещено техническое оформление синтеза, выбор соотношения реагентов, в частности, непонятно, в чем причина использования большого избытка церий (IV) аммоний нитрата в синтезе тиоцианатов.
3. Насколько воспроизводимы показатели выхода в синтезе пероксидов? Исследовалось ли поведение и стабильность пероксидных продуктов в присутствии соединений марганца, которые использовались в качестве катализаторов? Насколько вероятно частичное разложение продуктов реакции под действием катализаторов, и можно ли увеличить выход за счет экстракции продуктов реакции или другими методами?
4. Контролировался ли фазовый, химический состав и морфология соединений марганца, которые использовались в качестве катализаторов, а также их изменение в ходе реакции? Очевидно, нельзя исключать одновременного наличия нескольких соединений марганца в различных степенях окисления в каждом отдельном синтезе как из-за существования примесей в исходных соединениях, так и вследствие протекания побочных реакций.

Указанные замечания и вопросы не затрагивают основных выводов и итогов работы. Последние основаны на достоверных экспериментальных данных, обобщениях собственного материала и сведений, опубликованных в научной литературе. Автореферат диссертации и опубликованные работы отражают основное содержание работы. Материалы диссертации отражены в 4 статьях, опубликованных в ведущих

рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК, а также в 1 патенте РФ на изобретение.

По тематике, методам исследования и предложенным новым научным положениям представленная работа «Синтез и фунгицидная активность [1,2-бис(трет-бутилперокси)этил]бензолов и  $\alpha$ -тиоцианатов  $\beta$ -дикарбонильных соединений» соответствует паспорту специальности 02.00.03 – Органическая химия по п.1 «Выделение и очистка новых соединений», по п.3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул» и п.7 «Выявление закономерностей типа «структура – свойство». Диссертационная работа заслуживает высокой оценки, полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842, а ее автор, Шарипов Михаил Юрьевич, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент

Доктор химических наук,  
заведующий лабораторией пероксидных  
соединений и материалов на их основе  
ФГБУН Институт общей и  
неорганической химии им. Н.С. Курнакова  
Российской академии наук

23 августа 2017 г.

Приходченко П.В.

Почтовый адрес: 119991, Москва, Ленинский проспект, 31

Тел.: +7 (495) 955-48-50

e-mail: prikhman@gmail.com

Подпись Приходченко П.В. заверяю  
Ученый секретарь ИОНХ РАН,  
доктор химических наук



Бреховских М.Н.