

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Затонской Лины Викторовны “Синтез бис(пиразол-1-ил)алканов с длинными алифатическими линкерами и комплексов N-гетероциклических карбенов на их основе”, представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Производные пиразола, благодаря их многогранной биологической активности, широко применяются в качестве эффективных лекарственных препаратов и средств защиты растений. Другой не менее важной областью является использование этих соединений в качестве N- и/или C-лигандов для дизайна самых разнообразных металлокомплексов, представляющих значительный интерес в катализе, материаловедении и медицине. Все это обуславливает актуальность данной диссертационной работы, посвященной синтезу и исследованию фармакологической активности новых бис(пиразол-1-ил)алканов, а также пиразолиевых солей и карбеновых комплексов Pd(II) на их основе.

Диссертация изложена на 127 страницах и имеет традиционный план: введение, литературный обзор, обсуждение собственных результатов и экспериментальная часть. Завершается рукопись выводами и списком цитируемой литературы из 111 источников. Во введении дана общая характеристика работы, ее цель и задачи, обосновывается научная новизна и практическая ценность. В первой главе (литературный обзор) очень подробно рассмотрены методы получения известных бис(пиразол-1-ил)алканов, их дигалогенпроизводных, а также металлокомплексов на основе этих соединений (с акцентом на карбеновые комплексы). Во второй главе обсуждаются результаты собственных исследований в области синтеза бис(пиразолил)алканов, их диiodопроизводных, а также путей перевода последних в соли пиразолия. В этой же главе приводятся данные по биологической активности некоторых бис(пиразол-1-ил)алканов и синтез карбеновых комплексов Pd(II). Третья глава содержит экспериментальные подробности.

В соответствии с целью работы, диссертантом была исследована реакция пиразола и 3,5-диметилпиразола с α,ω -дибромалканами в суперосновной системе КОН/ДМСО и таким путем синтезирован ряд новых бис(пиразол-1-ил)алканов с $-(CH_2)_n-$ спейсерами различной длины ($n = 4-12$). Доступность исходных реагентов, мягкие условия и высокие выходы продуктов реакции (как правило, $> 90\%$) позволяют рекомендовать ее как наилучший препаративный метод синтеза

указанных соединений. Далее, автором было продемонстрировано, что оба пиразольных кольца бис(пиразол-1-ил)алканов легко и регоселективно иодируются в системе $I_2/HIO_3/H_2SO_4$, практически количественно образуя бис(4-иодпиразол-1-ил)алканы. Последние были синтезированы, во-первых, для использования в качестве предшественников карбеновых комплексов Pd(II) и, во-вторых, для изучения их фармакологического потенциала. Исследование кватернизации бис(4-иодпиразол-1-ил)алканов иодметаном показало, что хемоселективность этой реакции определяется длиной $-(CH_2)_n-$ цепочки. Оказалось, что как бис(пиразол-1-ил)алканы с относительно коротким спейсером ($n \leq 6$), так и их 4,4'-дииодпроизводные, в избытке MeI селективно образуют соли монопиразолия. В то же время более длинные спейсеры ($n \geq 7$) способствуют преимущественному формированию солей биспиразолия. По мнению соискателя, данный факт объясняется тем, что монопиразолиевые соли "коротких" бис(пиразол-1-ил)алканов, будучи менее растворимыми в реакционной среде, кристаллизуются в ходе реакции, тем самым "сохраняя" от кватернизации второй пиразольный цикл. Любопытно отметить, что сама реакция протекает в довольно жестких для кватернизации условиях (37 °C, без растворителя, несколько дней). Ситуация меняется понятным образом при переходе к сильным метилирующим агентам, таким как «волшебный метил» и тетрафторборат триметилксония: в этом случае алкилирование легко реализуется в мягких условиях (CH_2Cl_2 , 10–23 °C) за 2 ч. Оба полученных ряда солей бис(4-иодпиразол-1-ил)алканов имеют значительный потенциал с точки зрения дальнейшего использования в качестве лигандов. Например, монопиразолиевые соли – прекрасные катионные *N*-лиганды для дизайна нового поколения нейтральных комплексов, биспиразолиевые же соли могут быть использованы как предшественники карбеновых комплексов. Так, соискателем показано, что взаимодействие солей 4,4'-дииодзамещенных бис(пиразол-1-ил)алканов с $[Pd_2(dba)_3]$ в присутствии Ph_3P приводит либо к нейтральным, либо катионным комплексам Pd(II), в которых пиразолсодержащие лиганды имеют карбеновую природу. Один из таких комплексов, $[Pd_2(L)_2]_4$, полученный из 1,4-бис(4-иод-3,5-диметилпиразол-1-ил)бутана, имеет циклическую структуру, в которой атомы металла несимметрично связаны двумя мостиковыми (μ_2 -C,N) пиразолсодержащими лигандами.

Перечисленные достижения соискателя составляют предмет научной новизны работы. Ее практическая значимость заключается в разработке удобных методик синтеза бис(пиразол-1-ил)алканов, которые могут быть использованы химиками-синтетиками. Особого упоминания заслуживает часть работы, касающаяся исследования цитотоксичности и антимикробной активности бис(пиразол-1-ил)алканов и солей пиразолия. В результате проведенных исследований установлено, удлинение углеродной цепи между пиразольными

циклами увеличивает активность соединений. Эти результаты могут быть полезны для специалистов в области фармакологии.

В целом диссертационная работа Затонской Л.В. производит хорошее впечатление и может служить примером современного многопланового исследования, удачно совмещающего фундаментальные синтетические разработки с результатами их использования для демонстрации практической ценности получаемых продуктов как лигандов и фармакологически активных соединений.

Несколько замечаний и вопросов, возникших при знакомстве с диссертацией:

1. Автор, обсуждая в литературном обзоре методы синтеза бис(пиразол-1-ил)алканов, во многих случаях приводит фактически препаративные методики получения этих соединений. Такая детализация заметно увеличивает объем работы и, вероятно, была бы более уместной для монографии.
2. Изображенные на Схемах 2.7 (с. 57) и 2.8 (с. 61) структуры карбеновых комплексов Pd(II) представляются достаточно дискуссионными, поскольку они основываются на масс-спектрометрических данных, полученных для растворов. Ввиду лабильности соединений Pd^{2+} , в растворе возможно существование сложных равновесий между частицами различного состава, которые, хотя и детектируются методом ESI-MS, могут отсутствовать в кристаллических структурах комплексов.
3. Небольшая ремарка по экспериментальной части: поскольку товарный гидроксид калия содержит около 15% воды, при его обозначении, а также при расчетах его количества вещества корректнее использовать формулу "KOH·0.5H₂O".
4. Во второй главе встречаются неточности и стилистически неверные выражения, а именно:
 - при описании синтеза бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)метана в качестве алкилирующего агента ошибочно указан иодистый метил (с. 13);
 - "через колонку с активным алюминием (III)" (с. 15);
 - "трифенилтин хлорид" (с. 19);
 - "образуется биядерный металлический комплекс (комплекс 2) с образованием связи Ag-Ag" (с. 20). Здесь также уместно отметить, что в указанном соединении реализуется короткий контакт Ag...Ag (2.929 Å), но не связь Ag-Ag;
 - Схемы 1.19 и 1.20 – вероятно, в качестве растворителя используется CHCl₃, а не CH₃Cl.
5. Автором продемонстрировано на многих примерах, что бис(пиразол-1-ил)алканы алкилируются различными метилирующими агентами, образуя моно- или биспиразолиевые соли. Делались ли попытки расширить круг

алкилирующих агентов? Например, используя те же α,ω -дибромалканы, можно было получить интересные макроциклы и/или катионные полимеры.

Указанные замечания, однако, не затрагивают основные положения и выводы работы. Все они полностью обоснованы и достоверны. Строение синтезированных соединений доказано на основании совокупности данных полядерной ЯМР и ИК спектроскопии, химического анализа и, в некоторых случаях, масс-спектрометрии. Один из полученных карбеновых комплексов Pd(II) охарактеризован методом РСА. Биологическая активность бис(пиразол-1-ил)алканов и их производных изучена общепринятыми микробиологическими методами.

По теме работы опубликовано пять статей в рецензируемых отечественных и зарубежных журналах. Материалы исследований также неоднократно представлялись на конференциях всероссийского и международного уровня. Таким образом, основные результаты работы прошли солидную апробацию. Автореферат диссертации адекватно отражает ее основные положения.

Подводя итог изложенному, можно заключить, что данная диссертационная работа полностью удовлетворяет требованиям ВАК (пп. 9 Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 "О порядке присуждения ученых степеней"), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор работы, Затонская Лина Викторовна, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент: д.х.н. Артемьев Александр Викторович
Должность: Ведущий научный сотрудник лаборатории металл-органических координационных полимеров
Название организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук
Адрес: 630090, Россия, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 3.
Телефон: +7-993-011-5017
E-mail: chemisufarm@yandex.ru

23 мая 2018 года

Подпись А.В. Артемьева заверяю
И.о. ученого секретаря ИНХ СО РАН



А.В. Артемьев

Е.Ю. Филатов