

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертацию Затонской Лины Викторовны на тему: «Синтез бис(пиразол-1-ил)алканов с длинными алифатическими линкерами и комплексов N-гетероциклических карбенов на их основе» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Диссертационное исследование посвящено **актуальной** проблематике, проводилось в рамках проектной части госзадания на выполнение НИР № 4.774.2014/К Министерства образования и науки Российской Федерации и поддержано Российским фондом фундаментальных исследований в рамках научных проектов № 12-03-31197. Диссертация общим объемом 127 страниц построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, главы обсуждения результатов, экспериментальной части, общих выводов, списка использованных источников из 111 наименований, включает 38 схем, 12 рисунков, 16 таблиц.

Во введении кратко сформулированы актуальность, цели исследования, научная новизна и практическая значимость работы.

В разделе «Общая характеристика работы» автореферата изложены актуальность темы диссертации, цели исследования, научная новизна и практическая значимость работы. Выделены положения, выносимые на защиту, а также подтверждения достоверности результатов. Кроме того, приведена структура работы и даны сведения об апробации работы и публикациях по теме диссертации.

Первая глава диссертации представляет собой литературный обзор, в котором рассмотрены известные методы синтеза, а также области применения бис(пиразол-1-ил)алканов и их диiodопроизводных. Уделено внимание и способам получения N-гетероциклических карбенов.

Очень детально автор рассматривает синтетические методы, по которым были получены представители бис(пиразол-1-ил)алканов: это «сшивки» пиразольных колец в тетрагидрофуране с металлическим

калием, а также синтез в хлористом метиле с порошкообразным едким кали в условиях межфазного катализа. Кроме того, описаны реакции конденсации азолов с ацетальдами в кислой среде; проведение сшивки в суперосновной среде, в системе КОН-ДМСО и другие варианты синтеза целевых продуктов.

Анализируя существующие способы получения бис(пиразол-1-ил)алканов, диссертант приходит к выводу, что к настоящему времени синтезировано весьма ограниченное число представителей этих соединений, хотя они перспективны, например, в качестве бидентантных лигандов. Поэтому получение широкого круга подобных веществ с линкерами различной длины и исследование их свойств представляется **актуальной задачей.**

В пределах первой главы рассмотрены и методы введения галогенов в бис(пиразолил)алканы, и получение комплексов на их основе. И, наконец, в завершение литературного обзора рассматривается строение и способы получения практически важных карбеновых комплексов с участием пиразольных колец.

Следует отметить, что литературный обзор охватил более 80 работ, причем есть как исторические источники 1866, 1956, 1966 годов, так и современные ссылки вплоть до 2017 года.

Во второй главе, которая является основной в диссертации, представлены результаты экспериментальных исследований: это разработанные Затонской Л.В. способы получения бис(пиразолил)алканов, диiodопроизводных этих соединений, а также пути перевода диiodопроизводных пиразола в соли при алкилировании иодистым метилом, метилтрифлатом, тетрафторборатом триметилксония. При этом диссертант выявляет закономерности образования либо продуктов моноалкилирования, либо диалкилирования. В этой же главе описаны способы получения карбеновых комплексов палладия из синтезированных

солей пиразолия, строго установлено их строение. В завершение приведены данные по биологической активности некоторых бис(пиразол-1-ил)алканов и их производных; важно, что выявлена цитотоксичность по отношению к опухолевым клеткам и антимикробное действие на некоторые штаммы микроорганизмов.

Далее в **третьей главе** подробно описаны характеристики использованных веществ, методики синтеза полученных соединений и методы, использованные для идентификации этих соединений.

Завершают работу **Выводы** и список литературы.

Научная новизна выполненной работы заключается в следующем:

- совокупность результатов исследования позволила получить широкий ряд бис(пиразол-1-ил)алканов, в том числе неизвестных ранее, с линкером, содержащим от четырех до двенадцати метиленовых групп. При этом для проведения реакции α,ω -дибромалканов с пиразолом (3,5-диметилпиразолом) применена суперосновная среда КОН–ДМСО. Исследование позволило расширить границы методов синтеза гетероциклических соединений, внесло вклад в теорию и практику синтеза молекул заданного строения с полезными свойствами;

- при иодировании бис(пиразолил)алканов впервые получены их новые диодпроизводные;

- впервые получены некоторые соли моно- и дипиразолия по реакции диодпроизводных бис(пиразолил)алканов с иодистым метилом;

- впервые получены соли дипиразолия при реакции диодпроизводных бис(пиразолил)алканов с метилтрифлатом и тетрафторборатом триметиллоксония;

- при реакции солей пиразолия с трис(добензилиденацетон)дипалладием и трифенилфосфином получены уникальные карбеновые комплексы, установлены их строение и закономерности образования.

Практическая значимость диссертационной работы заключается в следующем:

- в результате проведенной работы получен с высокими выходами целый ряд бис(пиразол-1-ил)алканов, в том числе неизвестных ранее, а также их галогенпроизводных, солей и комплексов. Эти соединения становятся доступными для синтеза широкому кругу химиков-синтетиков.
- полученные соединения являются перспективными биологически активными агентами и могут быть в будущем использованы для создания новых лекарственных препаратов. Это важно, поскольку в настоящее время в стране осталось очень небольшое число центров, где синтезируются новые, ранее неизвестные соединения с полезными свойствами.

Основные положения диссертации достаточно полно опубликованы в 14 печатных работах, 5 из которых изданы в журналах, рекомендованных ВАК РФ (из них 2 входят в базы цитирования Web of Science и Scopus). Результаты докладывались и обсуждались на конференциях различного уровня, в том числе всероссийских и международных.

Содержание автореферата вполне адекватно отражает все основные положения диссертации.

Работа выполнена с применением самых современных методов идентификации органических соединений, таких, как ИК, ЯМР¹H, ЯМР¹³C спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения, поэтому результаты **достоверны** и не вызывают сомнений, научные положения и выводы **обоснованны** и не противоречат теоретическим основам органической химии.

Тем не менее, следует сделать некоторые замечания.

1. На с. 7-10 диссертации автор приводит нумерацию соединений, причем курсивом выделяет впервые полученные вещества, что выглядит очень наглядно и уместно. Однако перечень сокращений, применяемых в

тексте (с. 10-11), включает общепринятые: Me – метил, Ph – фенил, Bu – н-бутил, PhH – бензол, PhMe – толуол, ДМСО – диметилсульфоксид и многие другие. Такие сокращения вряд ли стоило включать в перечень в диссертации.

2. В литературном обзоре автор подробно рассматривает только существующие методы «сшивки» пиразольных колец линкерами через атомы азота. Однако в литературе встречаются методы, при использовании которых линкерами «сшивают» молекулы β -дикетонров, после чего с помощью гидразина замыкают пиразольные циклы. Этому методу автор внимания не уделила.

3. Иногда в тексте диссертации встречаются неудачные выражения; например, на с. 49 «Строение полученных солей 1b–18b было исследовано... элементным анализом. Элементный анализ показывает состав соединения, но не его строение.

4. Диссертант работает с суперосновной средой КОН-ДМСО, но не дает точной методики ее приготовления. Указано лишь, что тонкорастертую щелочь добавляют к ДМСО. В то же время известно, что качество суперосновной среды зависит от степени измельчения щелочи и от отсутствия влаги, поэтому обычно ее готовят в боксе, защищенном от атмосферной влаги.

5. Затонская Л.В. в диссертации на с. 70-72 подробно описывает штаммы микроорганизмов: синегнойную палочку, сенную палочку, золотистый стафилококк, кишечную палочку и многие другие патогенные бактерии и грибы. На мой взгляд, это излишне, т.к. в работе исследуется не действие микробов на организм человека, а подавление роста этих микробов синтезированными соединениями.

Высказанные замечания не принципиальны и не умаляют общего положительного впечатления от работы.

Оценивая совокупность полученных соискателем результатов, следует классифицировать диссертацию Затонской Лины Викторовны как законченную научно-квалификационную работу, в которой автором в рамках исследования решена задача синтеза новых производных пиразолов, обладающих биологической активностью, что имеет существенное значение для развития синтетической органической химии.

По актуальности рассматриваемых вопросов, научной и практической ценности полученных результатов, их новизне и достоверности рецензируемая работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям. Ее автор, Затонская Лина Викторовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

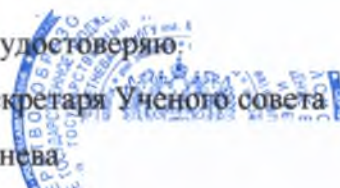
Официальный оппонент,

доктор химических наук (02.00.03 органическая химия), профессор, профессор кафедры органической химии и технологии органических веществ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный университет науки и технологий имени академика М.Ф. Решетнева»,
660049, Красноярск, пр. Мира, 82, СибГУ
e-mail: tovbis@bk.ru тел. 8(391)227-45-22

Товбис Михаил Семенович

Подпись Товбиса М.С. удостоверяю:
Заместитель ученого секретаря Ученого совета
СибГУ им. М.Ф. Решетнева



А.И. Криворотова