

 «УТВЕРЖДАЮ»
Директор ИХХЭТ СО РАН, профессор

С.В. Сысолятин

«18» мая 2018 г.

Отзыв

ведущей организации о диссертационной работе

Затонской Лины Викторовны

«Синтез бис(пиразол-1-ил)алканов с длинными алифатическими линкерами и комплексов N-гетероциклических карбенов на их основе»,
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Актуальность диссертации Затонской Л.В. определяется в первую очередь тем, что бидентатные лиганды пиразола широко используются в синтезе N-гетероциклических комплексов карбенов проявляющих обширную биологическую активность и используемых в качестве катализаторов. Очевидно, что задача получения и исследования свойств новых N - гетероциклических карбенов на основе бис(пиразол-1-ил)алканов с длинными полиметиленовыми линкерами является весьма актуальной проблемой.

Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста, содержит 16 таблиц, 12 рисунков и 38 схем, состоит из введения, 3 глав, выводов и списка цитируемой литературы из 111 наименований. Первая глава представляет собой литературный обзор, посвященный методам синтеза и применению бидентатных пиразолсодержащих лигандов, в частности бис(пиразол-1-ил)- и бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)алканов и их дигалогенопроизводных и получению N-гетероциклических карбенов на их основе, во второй главе приводятся результаты исследований и их обсуждение, в третьей главе описаны экспериментальные методики. Во введении к диссертации в сжатой форме формулируется актуальность темы, поставленные цели, положения, выносимые на защиту, пункты научной новизны и практической значимости.

Цель работы заключалась в синтезе N- гетероциклических карбенов на основе практически неизвестных до настоящей работы бис(пиразол-1-ил)алканов с длинными полиметиленовыми линкерами, изучении их физико-химических свойств и биологической активности. В задачи диссертанта

входила разработка методов синтеза бис(пиразол-1-ил)алканов с длинными полиметиленовыми линкерами и их диiodопроизводных, подбор путей их алкилирования до солей моно- и дипиразолия, с последующим использованием их в качестве лиганд - прекурсоров в синтезе карбеновых комплексов палладия.

Практическая значимость работы заключается в разработке доступного способа получения полного ряда бис(пиразолил)алканов являющихся прекурсорами в синтезе N-гетероциклических карбенов. При этом некоторые промежуточные продукты показывают цитотоксические свойства.

В литературном обзоре диссертант отмечает, что в литературе отсутствует систематизация знаний по получению бис(пиразолил)алканов и изучению их свойств, а о применении бис(пиразолил)алканов с длинными линкерами в качестве бидентатных лигандов в синтезе металлоорганических комплексных соединений бис(пиразолов) или карбенов и вовсе неизвестно.

Из конкретных результатов работы необходимо отметить научную новизну полученных результатов:

Разработана методика получения широкого ряда бис(пиразол-1-ил)алканов с линкером содержащим от четырех до двенадцати метиленовых групп, большинство соединений синтезировано впервые, а у уже известных повышены выходы. Функционализацией положения 4 ранее полученных бис(пиразол-1-ил)алканов реакцией окислительного йодирования синтезированы новые диiodопроизводные, являющиеся полупродуктами в синтезе солей пиразолия.

Особую значимость для развития органической химии представляет обнаруженный диссертантом способ получения солей моно- и дипиразолия алкилированием диiodопроизводных бис(пиразолил)алканов. А новый удобный способ синтеза N-гетероциклических карбенов на основе бис(пиразол-1-ил)алканов с длинными линкерами представляет практический интерес для органического синтеза.

Во втором разделе диссертации описаны методы получения бидентатных лигандов бис(пиразол-1-ил)алканов с линкером содержащим от четырех до двенадцати метиленовых групп, их йодирование и перевод в соли пиразолия. Автор рассмотрел новые алкилирующие агенты для перевода диiodопроизводных бис(пиразол-1-ил)алканов в соответствующие соли пиразолия с высокими выходами.

Найдено, что весьма эффективным способом получения N-гетероциклических карбенов на основе бис(пиразолил)алканов является использование в качестве лигандов - прекурсоров солей пиразолия в реакции окислительного присоединения. Заслуживает внимания найденная в работе возможность образования двух видов комплексов (нейтрального и катионного) с одной или двумя молекулами трифенилфосфина во внутренней сфере. Вполне закономерны исследования автора для установления условий образования металлорганического комплекса определенного состава.

В работе в качестве подтверждения строения катионных комплексов приводятся хорошо коррелирующие данные масс-спектрометрии высокого разрешения. К сожалению автору не удалось получить монокристаллы карбенового комплекса палладия на основе 1,4-бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)бутана, в процессе перекристаллизации комплекс перегруппировывается образуя координационное соединение на основе биядерного макроцикла рентгеноструктурный анализ которого описан в диссертации.

Полученные бис(пиразол)алканы и их производные выборочно исследовались на цитотоксичную и антимикробную активность показав, что удлинение углеродной цепи между пиразольными циклами, как и наличие метильных заместителей в пиразольном кольце положительно сказывается на биологической активности производных пиразола, что в перспективе может привести к разработке новых лекарственных веществ. При этом соли пиразолия обладают меньшей активностью. Эти, исследования подтверждены теоретическими расчетами липофильности в программе ChemDraw Ultra 3D.

Важным результатом диссертации, считаем разработку методик синтеза как нейтральных, так и катионных мооядерных комплексов палладия. В ходе выполнения поставленной цели диссертантом получены отмеченные выше новые результаты, представляющие практическую важность для препаративной органической химии.

В третьей главе (экспериментальная часть) приведены методики проведения экспериментов, перечислены использовавшиеся материалы и оборудование.

Представленная Л.В. Затонской работа посвящена актуальной теме, является завершенной научно-квалификационной работой, сочетающей требуемый теоретический и экспериментальный уровень. Диссертант провёл

оригинальное, законченное экспериментальное и теоретическое исследование, характеризующееся цельностью значимой информации и четкостью изложения.

Применение комплекса современных физико-химических методов анализа органических соединений в сочетании с теоретическими расчетами, обеспечивает достоверность полученных данных и сделанных на их основе выводов.

Поводов для принципиальной критики работа не вызывает. По содержанию диссертации и автореферата возникли следующие вопросы и замечания:

1) В работе были получены моно- и дипроизводные иодид пиразолия, однако из текста работы не понятно как проводилась идентификация полученных соединений, автор не приводит описание спектральных данных и их сравнение с уже известными солями пиразолия.

2) В работе было осуществлено алкилирование диiodидпроизводных бис(пиразолил)алканов тремя алкилирующими агентами в определенных условиях реакций. К сожалению, автор не объясняет причин их выбора, не приводит доказательств того, что выбранные условия являются оптимальными и не сравнивает их с уже известными, описанными в литературном обзоре. Например, при использовании иодметана из текста диссертации непонятно как следили за ходом протекания реакции и фиксировали полную конверсию исходных соединений, не проведено варьирование условий реакции, хотя это возможно объяснило бы пониженный выход для соединений **6b** и **7b**.

3) Автором предложен метод получения N-гетероциклических карбенов из солей пиразолия, однако реакции рассмотрены лишь на примере трис(дибензилиденацетон)дипалладия с введением дополнительно трифенилфосфина, продукты реакции не пронумерованы, в экспериментальной части описана лишь общая методика синтеза без приведения физико-химических характеристик конечных соединений, что затрудняет восприятие количества полученных карбенов, при том что это одно из положений выносимых на защиту.

4) В работе приводятся рентгеноструктурные данные для нового биядерного макроциклического координационного соединения палладия на основе 1,4-бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)бутана, однако автор не приводит его физико-химических характеристик, методики получения и полного названия.

5) Диссертация написана хорошим языком, однако встречаются опечатки и погрешности.

В частности, нет сквозной нумерации соединений в литературном обзоре (для каждой ссылки своя нумерация) что вносит путаницу и затрудняет восприятие;

на стр. 46 и 63 на рисунках не указаны порядковые № соединений;

на стр. 49 по тексту диссертации даются ссылки на «положение сигнала (N^+-CH_3), отвечающего за образование солей моно- и дипиразолия находится в области 35.0-37.0 м.д. (рис 2.3)», в то время как на представленном рисунке она отсутствует или невыделенна среди множества других сигналов;

на стр.65 некорректно сформулировано «катионный комплекс состава $[PdL_1(PPh_3)_2]I$, монокристаллы которого затем были выращены из ДМСО, молекулярная структура которого была установлена с помощью рентгеноструктурного анализа(рис 2.12) ... приведены в таблице 2.10» хотя далее автор говорит что это рентгеноструктурный анализ монокристаллов нового биядерного макроциклического координационного соединения потерявшего молекулы трифенилфосфина, чем вносит путаницу.

на стр. 85 (экспериментальной части) не указана концентрация уксусной кислоты, что затрудняет возможность воспроизведения методики.

при получении жидких веществ стоило бы указать показатели преломления.

Следует отметить, что указанные вопросы и замечания не ставят под сомнения выводы и основные положения диссертационной работы представленной Л.В. Затонской.

Автореферат и опубликованные работы полностью отвечают содержанию диссертации.

Результаты исследований и выводы работы могут использоваться в организациях и научных центрах, занимающихся синтезом и исследованием N-гетероциклических карбенов и производных пиразолов: ФГБУН Институт органической химии Н.Д. Зелинского РАН, ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, ФГБУН Пермский федеральный исследовательский центр УрО РАН, ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, ФГБУН институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН и других.

По материалам диссертационной работы опубликовано пять статей в рекомендованных ВАК РФ изданиях из них две статьи в изданиях индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus. Результаты работы были представлены на 9 всероссийских и международных конференциях.

В целом, по объему выполненной работы, научной новизне, практической ценности и актуальности полученных данных, их достоверности и детальности обсуждения, обоснованности сделанных выводов и уровню исполнения диссертационная работа «Синтез бис(пиразол-1-ил)алканов с длинными алифатическими линкерами и комплексов N-гетероциклических карбенов на их основе» является законченным научным исследованием и полностью соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», постановление № 842 от 24.09.2013 г.), а диссертант **Затонская Лина Викторовна** достойна присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Диссертационная работа рассмотрена и обсуждена на научном семинаре лаборатории синтеза высокоэнергетических соединений ФГБУН Института проблем химико-энергетических технологий СО РАН 17 мая 2018 г., протокол заседания № 4.

Отзыв составил

Глухачева Вера Сергеевна кандидат химических наук (02.00.03- органическая химия), старший научный сотрудник лаборатории синтеза высокоэнергетических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук, рабочий телефон (3854)30-19-80, e-mail: vera2878@mail.ru

В. С. Глухачева
17.05.2018

659322, г. Бийск, Алтайский край, ул. Социалистическая 1.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН)

тел/факс (3854)30-17-25, e-mail: admin@ipcet.ru

Подлинность подписи к.х.н. Глухачевой Веры Сергеевны заверяю
Ведущий специалист по кадрам ИПХЭТ СО РАН

О.П. Кравцова