

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУН ИОНХ им. Н.С. Курнакова РАН
д.х.н., член корр. РАН, профессор РАН Иванов В.К.

« 01 » ноября 2016 г.

О Т З Ы В

ведущей организации на диссертационную работу Шмалько Акима Владимировича на тему «Синтез новых функциональных производных бис(дикарболлид)а кобальта», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Развитие, в конце XX века, ^{10}B -нейтронозахватной терапии опухолей привело к повышенному вниманию химиков экспериментаторов к соединениям на основе кластерных анионов бора и их гетероаналогов. В основе ^{10}B -НЗТ лежит ядерная реакция взаимодействия стабильного изотопа бора-10 с тепловыми нейтронами. Специфика практического применения соединений на основе полиэдрических гидридов бора определила основные направления развития этой области знаний. Среди них – разработка методов синтеза новых функциональных производных на их основе, пригодных для создания медицинских препаратов для целей ^{10}B -НЗТ. В настоящее время для решения поставленной задачи широко развивается химия соединений на основе кластерных анионов бора $[\text{B}_n\text{H}_n]^{2-}$ ($n = 10, 12$), икосаэдрического карборана $\text{C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{12}$ и бис(дикарболлид)а кобальта. Развитие химии последнего связано с его высокой амфифильностью, что позволяет соединениям на его основе проникать через биологические мембраны и способствовать накоплению препарата в раковых клетках. Учитывая вышесказанное, диссертационная работа А.В. Шмалько, направленная на разработку

методов синтеза новых функциональных производных бис(дикарболлид)а кобальта, способных присоединяться к различным биомолекулам, несомненно, актуальна и своевременна.

Диссертация А.В. Шмалько построена традиционно. Она включает введение, в котором обсуждается актуальность данного направления и литературный обзор, отражающий современные способы получения и свойства аниона бис(дикарболлид)а кобальта и его оксониевых производных. На основании литературных данных автор аргументирует выбор последних в качестве стартовых реагентов. Приводятся способы раскрытия оксониевых производных бис(дикарболлид)а кобальта с участием нуклеофилов и возможные области применения.

Обсуждение результатов включает в себя следующие разделы: синтез зарядкомпенсированных карбоновых кислот на основе 1,4-диоксанового производного бис(дикарболлид)а кобальта и природных ω -аминокислот – глицина и γ -аминомасляной кислоты; метод раскрытия 1,4-диоксанового производного бис(дикарболлид)а кобальта для получения борсодержащих производных с изоцианатным или ацетиленовым фрагментами; способы получения борсодержащих липидов и фталоцианинов на основе бис(дикарболлид)а кобальта. Самостоятельным направлением диссертации является разработка метода укорочения спейсерной цепочки. Процедура включает раскрытие 1,4-диоксанового производного бис(дикарболлид)а кобальта S- и P-содержащими нуклеофилами и последующую обработку полученного производного *трет*-бутилатом калия. Завершают диссертацию выводы, экспериментальная часть и список литературы (98 ссылок).

Экспериментальная часть дает исчерпывающую информацию о масштабе синтетического исследования, подробно описаны методы

синтеза, выделения и очистки конечных продуктов. Автором синтезировано 33 соединения, идентификация которых, проводилась на основании физико-химических методов анализа (элементный анализ, ESI-MS, ИК-спектроскопия и др.) и корреляции данных ^{13}C , ^1H и ^{11}B –ЯМР-спектроскопии. В целом раздел производит хорошее впечатление и свидетельствует о высокой квалификации химика-синтетика.

К несомненным успехом автора можно отнести разработку методов получения новых производных бис(дикарболлид)а кобальта с различными функциональными группами, связанными с борным кластером спейсерами разной длины. Изучение взаимодействия зарядкомпенсированных циклических оксониевых производных бис(дикарболлид)а кобальта с моно- и бифункциональными нуклеофилами, приведшее к выделению производных с изоцианатной и алкинильной группами, способными к присоединению к различным биомолекулам. Автором синтезирован фталоцианин, содержащий в своем составе 144 атома бора и изучено его распределение и накопление в клетках глиобластомы человека GL-6. По разработанным автором методам укорочения спейсерной цепочки, получены производные бис(дикарболлид)а кобальта с гидроксильной, аминовой, тиольной и азидной группами, отделенными от борного остова цепочкой из трех атомов.

По материалам работы имеются следующие замечания:

1. Почему автор не предпринял попытки прямого введения в остов необходимого заместителя? Какова роль спейсерной цепочки и ее длины в синтезированных соединениях с учетом их дальнейшего применения?

2. При синтезе борсодержащего фталоцианина на основе бис(дикарболлид)а кобальта автором в качестве

центрального атома был использован атом цинка. Насколько обоснован выбор металла комплексообразователя, проводили ли исследования с другими металлами, если да, то каковы результаты экспериментов?

3. Какие автор видит пути достижения необходимой концентрации бора в раковой опухоли, если при наличии 144 атомов бора в молекуле она еще низка?

4. Следует отметить, отсутствие в автореферате данных о физико-химических методах анализа конечных продуктов. Учитывая, что исследуемые реакции не всегда протекали успешно, целесообразно было бы привести имеющиеся аналитические данные тем более, что в самой диссертации эта часть исследования описана очень подробно и достоверно, и объем автореферата позволяет это сделать.

5. Хорошо было бы сравнить данные внутриклеточного накопления продукта 30 (номер в автореферате) с хорошо известным и применяемым на практике препаратом BSH.

Высказанные замечания носят дискуссионный характер и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы. Подводя итог выше сказанному, следует отметить, что работа А.В. Шмалько представляет собой современное научное исследование, имеющее практический интерес. Результаты исследования можно рекомендовать к использованию в Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова, Санкт-Петербургском государственном университете, Институте металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН, Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УО РАН, Институте органической химии им. Н.Н.

Ворожцова СО РАН, а также в других научных учреждениях и коллективах.

Автореферат и опубликованные работы в достаточной мере отражают результаты диссертационной работы.

Отзыв заслушан, обсужден и утвержден на секции «Синтез и изучение новых неорганических веществ и материалов» Ученого Совета ИОНХ РАН от 27 октября 2016 года, протокол № 7.

По объему, качеству выполненного синтетического эксперимента, физико-химического анализа, научной, практической значимости и выводов, диссертация А. В. Шмалько полностью соответствует требованиям ВАК, в том числе пункту 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» № 842 от 24 сентября 2013 года, а также отвечает паспорту специальности научных работников 02.00.03. – Органическая химия в части выделения и очистки новых соединений, развитие рациональных путей синтеза сложных молекул, развитие систем описания индивидуальных веществ, выявление закономерностей типа «структура – свойство», моделирование структур и свойств биологически активных веществ." Шмалько А. В., несомненно, заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Ведущий научный сотрудник

лаборатории химии легких элементов

и кластеров, д.х.н., доцент



Малинина Е.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки, институт Общей и неорганической химии им. Н.С.Курнакова РАН, ИОНХ РАН; 119991, Россия, г. Москва, ГСП-1, Ленинский проспект, д.31; <http://www.igic.ras.ru>; 8(495) 952-07-87; info@igic.ras.ru