

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу

Шмалько Акима Владимировича

«Синтез новых функциональных производных бис(дикарболлид)а кобальта»,

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 — «Органическая химия».

Рецензируемая диссертационная работа Шмалько А.В. представляет собой самостоятельное научное исследование, посвященное синтезу новых функциональных производных бис(дикарболлид)а кобальта. Данный анион является представителем металлокарборанов – комплексных соединений полиэдрических гидридов бора с атомами металлов. Известно, что ряд производных металлокарборанов уже нашел или показал хорошие перспективы использования в самых различных областях – в катализе, для очистки радиоактивных отходов, в медицине – в качестве противомикробных препаратов и ингибиторов протеазы иммунодефицита человека, а также потенциальных препаратов бор-нейтронозахватной терапии рака (БНЗТ).

Актуальность работы Шмалько А.В. в первую очередь связана с разработкой новых методов синтеза борсодержащих соединений, которые могут выступать в качестве потенциальных препаратов для БНЗТ. Использованный в данной работе анион бис(дикарболлид)а кобальта, содержит 18 атомов бора, что является важным для создания необходимой концентрации бора в опухоли.

Диссертационная работа Шмалько А.В. имеет общепринятую структуру, соответствующую требованиям ВАК РФ. Она изложена на 138 страницах и включает 43 рисунка и 90 схем, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, выводов и списка литературы.

Обсуждению результатов предшествует приведенный в первой части литературный обзор, посвященный способам получения и свойствам аниона бис(дикарболлид)а кобальта и его заряд-компенсированных диоксанового и тетрагидропиранового производных. Подробно проанализированы литературные данные по реакциям раскрытия указанных выше оксониевых производных бис(дикарболлид)а кобальта различными нуклеофилами. Также приводятся примеры возможного практического применения полученных соединений. Представленные данные тем самым подтверждают, что оксониевые производные являются удачными исходными материалами для дальнейшего синтеза функциональных производных бис(дикарболлид)а кобальта.

Глава обсуждение результатов состоит из 5 частей в соответствии с тематикой описываемых исследований и поставленных в работе задач.

Первый и третий раздел посвящены раскрытию оксониевых производных бис(дикарболлид)а кобальта азотсодержащими нуклеофилами. Так взаимодействием 1,4-диоксанового производного с эфирами природных аминокислот — глицина и γ -аминомасляной кислот, и последующим гидролизом полученных производных, получены заряд-компенсированные карбоновые кислоты, в состав которых входят 18 атомов бора.

В результате реакции 1,4-диоксанового и тетрагидропиранового производных бис(дикарболлид)а кобальта с дипальмитатом диэтанолamina были получены борсодержащие аналоги липидов соответственно с гидрофильным и гидрофобным спейсерами между борным кластером и липидной частью, что может сказаться на способности таких соединений встраиваться в липосомы и проходить через мембрану клетки.

Во втором и третьем разделе для раскрытия диоксанового кольца в качестве нуклеофилов используются фенолят анионы. Так, на основе реакций 1,4-диоксанового производного бис(дикарболлид)а кобальта с *пара*-ацетамидофенолом и пропаргиловым эфиром гидрохинона, получены функциональные производные бис(дикарболлид)а кобальта с терминальными

изоцианатной и алкинильной группами. Данные соединения могут быть использованы для введения бора в различные биомолекулы в мягких условиях.

В результате взаимодействия 1,4-диоксанового производного бис(дикарболлида) кобальта с модифицированным фталоцианином в молекулу последнего были введены 8 металлокарборановых фрагментов (144 атома бора). Немаловажным является изучение накопления и распределения полученного борсодержащего фталоцианина в клетках глиобластомы человека GL-6.

Особый интерес вызывает достаточно объемный 5 раздел обсуждения результатов, в котором описывается синтез и реакции сульфониевых и фосфониевых производных бис(дикарболлида) кобальта, когда в качестве нуклеофильных агентов для раскрытия 1,4-диоксанового и тетрагидропиранового производных бис(дикарболлида) используются тиоэфиры и трифенилфосфин. Разработан удобный способ получения производных бис(дикарболлида) кобальта с терминальными гидроксильной, амино, тиольной и азидной группами, отделенными от борного остова спейсером из трех атомов, основанный на реакции сульфониевых и трифенилфосфониевых производных, содержащих диэтиленгликолевую цепочку атомов, с сильными основаниями. Хочется отметить, что ранее известное производное с гидроксильной группой уже описано в литературе, но подход, предложенный автором, позволяет избежать использования цианида.

Экспериментальная часть представляет собой подробное описание использованных в работе технических инструментов и методов, проведенных автором синтезов, а также включает результаты идентификации полученных соединений.

В результате проведенной работы диссертантом было получено 33 новых производных бис(дикарболлида) кобальта. Работы выполнены на высоком экспериментальном уровне, точность установления структуры и

чистота полученных соединений не вызывает сомнений. Для характеристики полученных соединений использован комплекс современных физико-химических методов, включая ^1H , ^{11}B , ^{13}C ЯМР-, ИК-спектроскопию и масс-спектрометрию.

Представленная Шмалько А.В. работа не вызывает замечаний принципиального характера, однако необходимо обозначить некоторые вопросы по работе:

1. В литературном обзоре на схеме 27 в соединениях **60** и **61** сахарный остаток приведен в *L* - конфигурации, тогда как в исходной статье авторами, был использован *D* - изомер.

2. На рис.29 (стр.83) приведён спектр ЯМР ^{13}C соединения **217**, а не ^1H , как указано в подписи к рисунку; аналогичная опечатка (вместо ЯМР ^1H указано ЯМР ^1K) в подписи к рис.32 (стр.86).

3. Во многих схемах реакций, как в диссертации, так и автореферате, не указаны противоионы.

4. Не очень понятен смысл подробного описания ЯМР спектров в обсуждении результатов. Если бы речь шла о доказательстве наличия в структуре соединения тех или иных фрагментов, то представление такой информации было бы оправдано. Но спектральное описание одинаковых фрагментов, например, сигналов протонов борного кластера, которые присутствуют практически во всех полученных соединениях считаю нецелесообразным.

5. Не обоснованной выглядит необходимость укорочения спейсера, соединяющего борный остов с биологически активной частью молекулы. Как правило увеличение длины и гидрофильности спейсера должно положительно влиять на биологические свойства конъюгатов, а не наоборот.

6. Хотелось бы увидеть более подробное объяснение механизма реакции укорочения диэтиленликолевой цепи с терминальной диметилсульфониевой группой и остатком 1,4-тиоксана.

Приведенные замечания носят частный характер и не влияют на общее положительное впечатление о диссертационной работе, которая выполнена на хорошем экспериментальном и теоретическом уровне. Количество неудачных выражений и опечаток не превышает допустимых норм. Текст автореферата в полной степени соответствует содержанию работы, отражает научную новизну и практическую значимость проведенного исследования.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 5 статей, из них 3 из списка научных журналов перечня ВАК, и 6 тезисов докладов на российских и международных конференциях, которые достаточно полно отражают содержание диссертации.

Результаты, относящиеся к разработке методов синтеза новых функциональных производных бис(дикарболлида) кобальта могут представлять интерес для специалистов, работающих в области элементоорганической и медицинской химии.

Таким образом, по актуальности, объёму, уровню выполнения, новизне полученных результатов диссертационная работа Шмалько А.В. «Синтез новых функциональных производных бис(дикарболлида) кобальта» удовлетворяет всем требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 и является научно-квалификационной работой, а автор — Шмалько Аким Владимирович — несомненно заслуживает присуждения ему учёной степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.03 — Органическая химия.

Официальный оппонент
Заведующий кафедрой
Химии и технологии биологически
активных соединений
ФГБОУ ВО "Московский технологический университет",
доктор химических наук

Подпись д.х.н. М.А. Грина заверяю.

Первый проректор



Грин Михаил Александрович

Прокопов Н.И.

Почтовый адрес: 119571 Россия, г. Москва, проспект Вернадского, 86

Телефон: +7(916) 304-71-05.

Адрес электронной почты: michael_grin@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
науки высшего образования "Московский технологический университет".

01 ноября 2016 г.