

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию В.Н. Окулова "Синтез ферроценосодержащих лигандов со стержнеобразной структурой и получение цитотоксических комплексов рутения на их основе", представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.08 – химия элементорганических соединений, 02.00.03 – органическая химия.

Диссертация В.Н. Окулова "Синтез ферроценосодержащих лигандов со стержнеобразной структурой и получение цитотоксических комплексов рутения на их основе" посвящена одной из актуальных проблем современной химии – разработке новых синтетических подходов к созданию соединений, в которых ферроценильная группа связана с протяженным стержнеобразным фрагментом и терминальными группами, позволяющими функционализировать структуры целевых молекул. Тот факт, что до сих пор практически не разработаны эффективные методики синтеза производных ферроцена, позволяющих варьировать длину стержнеобразного участка молекул и химическую природу функциональных групп, а также отсутствуют данные об использовании этих систем для дизайна перспективных практически значимых материалов: прекурсоров лекарственных средств (противоопухолевых агентов, биомаркеров и пр.), делает решение этих проблем социально значимыми.

В диссертационной работе В.Н. Окулова предложены синтетические пути дизайна новых ферроценосодержащих систем; на основе детально исследованного механизма реакции алкинирования ферроцена терминальными алкинами; получен внушительный ряд новых металлорганических соединений - ферроценильных производных, а также – комплексных соединений на их основе, перспективных для медико-биологических применений.

Несмотря на то, что работы по синтезу арил- и алкилферроценов, описаны в литературе, синтез ферроценильных соединений с заданной стержнеобразной структурой и их исследование немногочисленны, так же, как и создание гибридных (в частности, биметаллических) систем на их основе.

В этой связи выбор направления исследований диссертантом представляется целесообразным, так как помимо, собственно, получения таких производных ферроцена с высокими выходами и исследования их строения и физико-химических характеристик, в работе предложены препаративные методики синтеза новых ферроценосодержащих

лигандов со стержнеобразной структурой и некоторые аспекты их использования на практике: например, применение в качестве лигандов для драгдизайна.

Все это определяет **актуальность** выполненных в диссертационной работе поисковых и экспериментальных исследований, в результате которых были получены новые фундаментальные знания о механизме реакции алкинилирования ферроцена терминальными алкинами, включающий СН-активацию в катионе ферроцена; на основе прямого алкинилирования ферроцена разработан препаративный метод синтеза широкого круга алкинильных производных ферроцена; исследованы реакции каталитического кросс-сочетания ферроценильных производных бора с широким набором арилгалогенидов; получен широкий ряд новых ферроценосодержащих соединений для конструирования новых координационных соединений, в том числе, перспективных противоопухолевых агентов.

Представленная В.И. Окуловым диссертационная работа выполнена в рамках традиционной для такого рода работ структуры и состоит из введения, литературного обзора (первая глава), трех оригинальных глав, включая главу "Экспериментальная часть", выводов, а также списка цитированной литературы из 209 позиций. Рукопись изложена на 180 страницах, содержит 13 рисунков, 1 схему и 13 таблиц.

**Во введении** обоснован выбор темы диссертации, сформулированы цель диссертационной работы и основные задачи для ее достижения.

**В первой главе**, являющейся обзором всех известных методов получения производных ферроцена со стержнеобразными фрагментами, в том числе - замещенных ферроценов, выполнен их сравнительный анализ, также приведены сведения о физиологической активности производных ферроцена. Существенным достоинством этой главы диссертационной работы являются детальное изложение и критический подход к описанным синтетическим подходам, что позволило автору сделать уже в этой части диссертационной работы выводы, обосновать выбор объектов, четко сформулировать в начале следующей главы цель и задачи диссертационного исследования.

Оригинальными частями диссертационной работы являются **вторая и третья главы**, которые представляют собой детальное описание разработанных синтетических подходов и обсуждение полученных результатов, а также используемых материалов и методов исследования. Здесь автор демонстрирует кругозор, владение современными



методиками синтеза соединений этого класса понимание и анализ полученных в ходе работы новых результатов.

*К существенному результату, полученному в ходе исследования, следует отнести обнаружение новой реакции прямого алкилирования ферроцена, и экспериментальное изучение влияния различных факторов на ее протекание (присутствие кислорода, хлорид-ионов и др.), что дало ключ к пониманию механизма данного процесса и открыло перспективу ее практического использования.*

*В диссертации успешно опробованы несколько подходов к синтезу целевых соединений - арильных производных ферроцена, на основе реакций кросс-сочетания. Полученные данные несомненно представляют собой важный вклад в химию этого класса соединений и значительно расширяют возможности использования ферроценильных борорганических производных в органическом и элементарорганическом синтезе.*

*Другим важным практическим результатом представляется выявленные в ходе работы и предложенные для доклинических исследований соединения-лидеры – новые металлокомплексные гибридные соединения с антипролиферативной и антиоксидантной активностью.*

Из замечаний следует отметить следующие:

- автору следовало бы обратить внимание на важную работу, имеющую отношение к диссертации: *C. Ornelas, Application of ferrocene and its derivatives in cancer research, New Journal of Chemistry, 35, 1973 (2011)* и внести ее в литературный обзор и список литературы;
- в главе "Обсуждение результатов" желательно было бы привести основные параметры рентгено-структурных экспериментов или дать CCDC номера Кембриджской базы данных обсуждаемых соединений;
- из рисунка 3 на стр.74 не ясно, какая из молекул соединения 28 А, какая – Б;
- в таблицах 4 и 5 на стр. 95, 96, соответственно, не отмечено, для каких перечисленных концентраций комплексов (см. стр. 94 – описание экспериментов по исследованию цитотоксичности) приведены индексы канцерогенеза ( $IC_{50}$ );
- по тексту работы очень часто встречаются слитно написанные слова, что затрудняет чтение. Вместо термина "рак груди" (стр. 49,50 ) правильнее было бы употреблять "рак молочной железы". Также обнаружен ряд ошибок (стр. 3, 21, 48, 63, 71, 81 (соединение 5, очевидно, имелось ввиду), 41, 112, 137, 146 и др.

Однако, сделанные замечания никоим образом не снижают общей положительной оценки этой интересной и основательной работы. Диссертационная работа Окулова В.Н. по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), а ее автор Окулов Владимир Николаевич, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.08 – химия элементоорганических соединений и 02.00.03 Органическая химия (Химические науки).

Почтовый адрес: 142432, г. Черноголовка, проспект академика Семенова, 1,

ИИХФ РАН

Телефон: +74965221168

Адрес электронной почты: [sanina@icp.ac.ru](mailto:sanina@icp.ac.ru)

Официальный оппонент

Заведующая отделом Строения вещества

Института проблем химической физики Российской Академии наук

Доктор химических наук

28 декабря 2015 г.



/Санина Н.А./

Подпись Саниной Н.А. заверено

Ученый секретарь

ИИХФ РАН, д.х.н.




/Тсixa Б.Л./