

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного  
бюджетного учреждения науки Института  
элементоорганических соединений

им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук

Академик РАН, профессор



*(Signature)* А.М.Музафаров

\_\_14\_\_ декабря 2015 г.

### ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертацию **Окулова Владимира Николаевича**

## **«СИНТЕЗ ФЕРРОЦЕНСОДЕРЖАЩИХ ЛИГАНДОВ СО СТЕРЖНЕОБРАЗНОЙ СТРУКТУРОЙ И ПОЛУЧЕНИЕ ЦИТОТОКСИЧНЫХ КОМПЛЕКСОВ РУТЕНИЯ НА ИХ ОСНОВЕ»**,

представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по  
специальностям 02.00.08 – химия элементоорганических соединений и  
02.00.03 – органическая химия

Диссертационная работа Окулова Владимира Николаевича посвящена разработке методов получения ферроценильных производных, содержащих стержнеобразный (rod-like) фрагмент и терминальную функциональную группу с целью их использования для синтеза комплексов рутения и изучения физиологической активности последних.

Химия ферроцена и его производных активно изучается уже более 50 лет со времени открытия ферроцена Кили и Посоном в 1951 г. За это время были изучены его многочисленные реакции, значительный вклад в которые был внесен благодаря работам школы акад. А.Н.Несмеянова. Впоследствии были открыты новые возможности и намечены перспективы использования ферроценовых производных в различных областях, таких как молекулярные проводники, материалы с ценными оптическими и магнитными свойствами, жидкие кристаллы. Кроме того, важным аспектом применения является изучение биологической активности производных ферроцена. Существенной особенностью этих соединений является высокая устойчивость ферроценовой части и ее способность к обратимым редокс превращениям, что позволяет дополнительно модифицировать их свойства.

В связи с этим работа В.Н. Окулова, направленная на разработку эффективных методов синтеза производных ферроцена, содержащих стержнеобразный фрагмент и функциональную группу, позволяющих варьировать как длину стержнеобразного участка молекул, так и природу функциональных групп, а также синтез на их основе комплексов рутения с целью изучения их физиологических свойств, несомненно является **актуальным исследованием**.

Диссертационная работа В.Н.Окулова изложена на 180 стр. машинописного текста и, в традиционной манере, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы.

Во введении рассмотрено состояние проблемы к началу выполнения диссертационной работы и обоснована актуальность исследований. Сформулирована общая цель работы и ее возможные перспективы.

**В литературном обзоре** проведен тщательный анализ опубликованных данных по методам синтеза производных ферроцена со стержнеобразными фрагментами и физиологической активности производных ферроцена и комплексов рутения.

По мнению автора настоящая работа состоит из двух логических блоков: 1) разработка методов синтеза ферроценильных производных со стержнеобразным фрагментом и терминальной функциональной группой и исследование их строения; 2) разработка методов синтеза комплексов синтезированных производных ферроцена с рутением, исследование их противораковой активности.

Основное внимание в работе сосредоточено на синтезе ферроценильных производных ароматических систем и производных ферроценилацетилена. Для реализации синтетических подходов к требуемым производным ферроцена предстояло, прежде всего, выбрать наилучшие методы создания связей ферроценил-арил и ферроценил-этинил. С этой целью были изучены различные методы введения арильных и алкинильных групп в ферроценовое ядро.

Поскольку пути синтеза целевых соединений многостадийны, на каждой из стадий важно было добиться максимально возможного выхода и воспроизводимости. При этом пришлось не только разработать новые синтетические подходы, но и существенно модифицировать известные. Все это потребовало больших затрат времени и труда.

В синтезах, спланированных в настоящей работе, концевая функциональная группа вводилась на завершающих стадиях синтеза. Для создания стержнеобразной структуры использованы три тактических подхода.

1) Создание связи ферроценил-арил с последующим удлинением стержнеобразного участка молекулы за счет дополнительных фениленовых звеньев.

2) Создание связи ферроценил-бифенил с последующей модификацией концевой группы.

3) Создание связи ферроценил-этинил с последующим построением бифенильной системы.

Связь ферроценил-арил создавалась двумя методами: 1) палладий-катализируемым кросс-сочетанием; 2) путем радикального арилирования ферроцена. Для образования связи ферроценил-этинил была использована недавно обнаруженная автором реакция прямого алкинилирования ферроцена терминальными алкинами. В подходах 1 и 3 удлинение стержнеобразного участка проводилось с помощью палладий-катализируемого кросс-сочетания. Выход в реакции арилирования обычно невысок, однако продукт при этом получается в одну стадию. Для проведения кросс-сочетания требуется предварительный синтез борорганического соединения. Поэтому в тех случаях, когда соответствующий ароматический амин (необходимый для получения соли диазония) доступен, наиболее рационально использовать реакцию арилирования ферроцена.

Несмотря на то, что реакция арилирования ферроцена известна давно, на основании литературных данных нельзя было сделать выбор оптимальных условий ее проведения. Так, отсутствуют исследования, в которых одна и та же реакция проводилась в сходных условиях, но в разных растворителях. Кроме того, в описанных в литературе методиках используется разное соотношение ферроцена и соли диазония (от 1:1 до 1:3). Выходы продуктов моноариллирования ферроцена, приведенные в литературе, значительно колеблются.

В настоящей работе варьировались условия проведения реакции (растворитель, температура, соотношение реагентов) на примере реакции ферроцена с хлоридом 4-бромфенилдиазония. Во всех случаях в реакционную смесь необходимо добавлять ацетат натрия для связывания выделяющейся сильной кислоты (HCl). В найденных оптимальных условиях был получен ряд арильных производных ферроцена.

Для синтеза целевых соединений, содержащих ацетиленовый фрагмент, в настоящей работе использована обнаруженная автором ранее реакция прямого алкинилирования ферроцена. Эта реакция происходит только в присутствии кислорода воздуха.

Предполагается, что в ходе реакции алкинилирования вначале образуется ацетиленид меди. По-видимому, при действии хлорид-ионов на фенилацетиленид меди происходит разрушение полимерной структуры фенилацетиленида меди за счет комплексообразования с хлорид-ионом и последующее расщепление связи C-Cu при действии уксусной кислоты на образующийся анионный комплекс меди. Далее следует ключевая стадия процесса - окислительное присоединение катиона ферроцена за счет

связи С-Н по атому одновалентной меди в анионном комплексе и последующее окисление кислородом воздуха с образованием соединения меди(III), содержащего  $\sigma$ -связанный катион ферроцена: Дальнейшая реакция последнего с фенилацетиленом приводит к *бис*-фенилацетилениду, стабилизированному комплексообразованием с хлоридом меди.

Ферроценилацетилен является важным промежуточным соединением, который используется для синтеза различных производных ферроцена, содержащих ацетиленовый фрагмент. Поэтому найденная в работе последовательность реакций: алкинилирование ферроцена с последующей ретро-реакцией Фаворского – безусловно, является практически ценным синтетическим методом.

Важным результатом работы В.Н.Окулова является вовлечение в кросс-сочетание бороксина с использованием в качестве основания твердого гидроксида цезия в условиях межфазного катализа с ТЭБАХ. Оказалось, что в этих условиях реакция кросс-сочетания происходит эффективно, и продукт образуется с высоким выходом.

Таким образом, были найдены условия для эффективного проведения синтеза арильных производных ферроцена на основе ферроценилборной кислоты, что значительно расширяет возможности использования ферроценильных борорганических производных в синтезе.

Бороксины также были использованы для синтеза соединений, содержащих фрагмент бифенила, с помощью палладий-катализируемого кросс-сочетания (реакция Сузуки).

В состав многих современных фармакологически значимых препаратов входит фтор. Этот элемент является биоизостером водорода, то есть фторированные препараты включаются в метаболизм аналогично их водородным аналогам. В то же время, присутствие фтора в молекуле влияет на ее полярность, а также на липофильность вещества, состоящего из таких молекул. Поэтому фторированные соединения проявляют, как правило, значительное биологическое действие. В этой связи в настоящей работе синтезированы также фторсодержащие ферроценильные лиганды.

Ряд целевых соединений в настоящей работе синтезирован путем модификации концевой группой арилпроизводных ферроцена.

Синтезированные ферроценсодержащие лиганды использованы для получения комплексов рутения(II). При этом исходными были димерные  $\pi$ -ареновые комплексы с мостиковыми атомами хлора. При взаимодействии этих соединений с ферроценильными лигандами, имеющими концевой имидазольный фрагмент, димерная структура комплексов разрушается, и получают комплексы, содержащие



один атом рутения в молекуле. Если реакцию проводить при мольном соотношении рутений : ферроценильный лиганд = 1:2, то образуются катионные комплексы. При этом один из атомов хлора, связанных с рутением, вытесняется на внешнюю сферу: В результате была получена серия катионных комплексов рутения, содержащих два ферроценильных лиганда в составе катиона.

Важное прикладное значение данной работы состоит в том, что катионные комплексы рутения с ферроценильными лигандами проявляют антипролиферативную активность, сравнимую с активностью цисплатина, по отношению к клеткам аденокарциномы молочной железы человека и аденокарциномы толстой кишки человека.

Таким образом, показана перспектива использования синтезированных производных ферроцена с протяженной структурой молекул в качестве лигандов для получения цитотоксических комплексов рутения и в качестве эффективных антиоксидантов. Найденные синтетические подходы с большой вероятностью успеха могут быть использованы для создания новых противораковых препаратов и антиоксидантов.

В экспериментальной части, очень большой по объему (60 стр. при обсуждении результатов на 47 стр.) детально описаны методики выполненных экспериментов и приведены подробные характеристики полученных соединений (элементный анализ, т.пл. или т.кип., данные ИК,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектров, а также данные масс-спектров (MALDI-TOF матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация)).

Текст диссертации изложен грамотным литературным языком, хотя и не свободен от некоторых опечаток. Прежде всего, нужно отметить во многих случаях отсутствие пробелов, особенно в экспериментальной части. Не опущены нижние индексы на стр.116, «Экстрагировали хлороформа» вместо хлороформом стр. 112, «вакууммируют» с двумя м вместо одного (стр. 101), «щелочные вытяжки» в трех местах стр.137 вместо щелочные и др. Вызывает недоумение выражение «колба Шлѐнка» на стр. 120 и 141, хотя в других местах это называлось правильно: «колба Шленка». Для чего нужно было извлекать букву «ѐ» из символов при отсутствии ее на клавиатуре?. Если это выражение и употребляется в разговорном лабораторном языке, то не следует его переносить в литературный текст.

Во введении на стр. 5 написано, что «одной из задач настоящей работы было исследование электрохимического поведения ферроценильных лигандов и их комплексов с рутением». Однако, ни в обсуждении результатов, ни в

экспериментальной части не удалось найти каких-либо данных по электрохимии указанных соединений.

Как уже говорилось, в работе был проведен подробнейший и достаточно убедительный анализ механизма алкилирования соли ферроцена с использованием всех необходимых литературных данных и аналогий, а также данных физических методов исследования. Однако, по нашему мнению, было бы полезным проведение ИК мониторинга этой реакции для выявления промежуточных соединений, например, анионных алкильных комплексов, демонстрирующих очень сильные полосы поглощения валентных колебаний тройной связи.

Тем не менее, сделанные замечания не носят сколько-нибудь существенный характер и не снижают высокой положительной оценки работы.

Таким образом, диссертационная работа Окулова В.Н. является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком теоретическом и экспериментальном уровне. В соответствии с поставленными задачами при выполнении исследований разработаны новые общие методы синтеза производных ферроцена со стержнеобразной боковой цепью, включающей переменные участки и терминальные функциональные группы, которые далее были использованы в качестве лигандов в координационной химии рутения. Некоторые из полученных комплексов проявили высокую противораковую активность, сравнимую с активностью цисплатина, по отношению к клеткам аденокарциномы молочной железы человека и аденокарциномы толстой кишки человека. Показано, что ферроценильные производные со стержнеобразной боковой цепью эффективно ингибируют пероксидное окисление липидов.

Материалы диссертационной работы опубликованы в 4 статьях в ведущих российских и международных химических журналах, рекомендованных ВАК РФ и их **достоверность сомнений не вызывает.**

Автореферат адекватно отражает содержание диссертации. Выводы, сделанные по результатам работы, обоснованы.

**Представлены** результаты, которые могут быть использованы в общих и специальных курсах лекций по металлоорганической химии, по медицинской химии, в монографиях, касающихся вопросов применения металлоорганических соединений, химии ферроцена и рутения. Полученные результаты представляют интерес для исследовательских коллективов институтов РАН (ФГБУН Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова, ФГБУН Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского, ФГБУН Институт физиологически активных

веществ), Федерального государственного научного предприятия РФ ГНИИХТЭОС, ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина», Институт фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета.

На основании вышеизложенного можно заключить, что по своей актуальности, новизне, объему проведенных исследований и уровню полученных результатов диссертационная работа отвечает требованиям ВАК РФ (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842. Содержание диссертационной работы и автореферата соответствуют паспортам специальностей 02.00.03 – органическая химия и 02.00.08 – химия элементоорганических соединений, а ее автор Окулов Владимир Николаевич достоин присуждения по ним искомой ученой степени кандидата химических наук.

Диссертационная работа Окулова Владимира Николаевича «Синтез ферроценсодержащих лигандов со стержнеобразной структурой и получение цитотоксичных комплексов рутения на их основе» заслушана и обсуждена на заседании коллоквиума лаборатории металлоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова ИНЭОС РАН (протокол № 7 от 3 декабря 2015 г.).

Ст. научн.сотр. лаб. металлоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова  
докт.хим.наук



В.В.Кривых

Подпись В.В.Кривых удостоверяю  
Ученый секретарь ИНЭОС РАН  
докт.хим.наук

С.Е.Любимов

14 декабря 2015 г.

ФГБУН Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН), 119991, ГСП-1, Москва, В-334, ул. Вавилова, 28, тел. 8-499-135-92-11, e-mail; vkriv@ineos.ac.ru