

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Рудаковской Полины Григорьевны «**Новые бифункциональные органические лиганды для модификации наночастиц золота и магнетита и гибридные материалы на их основе: синтез, свойства, возможности применения**», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.03 – органическая химия и 05.16.08 – нанотехнологии и наноматериалы.

Наночастицы (НЧ) металлов и их оксидов применяют в последние годы для создания перспективных материалов различного назначения, в том числе компонентов сенсорных устройств, сепарационных материалов, лекарственных препаратов. Среди них значительный интерес представляют НЧ благородных металлов, особенно золота, и оксид железа III (магнетит). Золото является биосовместимым металлом, что позволяет использовать его для доставки ингредиентов лекарств и вспомогательных материалов (например, фотосенсибилизаторов) к пораженным органам и тканям, прикрепляя их к поверхности металла с помощью ковалентной связи Au-S. Ультрадисперсный магнетит также можно применять в качестве переносчика лекарств, однако он более токсичен и склонен к агрегации в физиологических условиях. Этих недостатков могут быть лишены гибридные материалы на основе наночастиц магнетита, содержащих адсорбированные на поверхности частицы золота и/или некоторые, ковалентно прикрепленные к ней с помощью связей Fe-O-Si, органические молекулы (лиганды) медицинского назначения. В связи с этим, диссертационная работа П.Г. Рудаковской, посвященная синтезу бифункциональных органических лигандов в ряду аминокислот, пептидов и некоторых других биоактивных соединений, способных связываться с поверхностью указанных наночастиц, и созданию органо-неорганических функциональных материалов на их основе, является актуальной и полезной.

Диссертация состоит из введения, трех глав, выводов и списка литературы. Глава I представляет собой обстоятельно написанный литературный обзор, содержащий 167 ссылок на оригинальные публикации, имеющие отношение к теме диссертации, и включающий два подраздела. В первом из них проанализирована информация о конъюгатах пептидов с фрагментами не пептидной природы, в том

числе содержащими атомы бора, платины, меди, технеция, фталоцианиновые, доксорубициновые, биотиновые и некоторые другие полезные для диагностики и лечения различных заболеваний фрагменты. Во втором – рассмотрены вопросы синтеза и биомедицинского применения наночастиц магнетита и биметаллических систем магнетит – золото. Глава II посвящена обсуждению результатов диссертанта в области синтеза бифункциональных органических лигандов и наночастиц золота и магнетита, модифицированных кремний и серасодержащими группами. В главе III описаны экспериментальные методы, использованные в ходе проведения исследования.

В ходе экспериментальных исследований автор уделил значительное внимание получению потенциальных органических модификаторов поверхности наночастиц в ряду производных аминокислот и пептидов, содержащих концевой фрагмент липоевой кислоты, способной к образованию ковалентных связей Au-S. В большинстве случаев для построения целевых молекул были использованы известные методы образования пептидной связи, включающие использование сшивающих агентов и защитных групп, которые были адаптированы для получения целевых молекул, содержащих до 6 аминокислотных фрагментов. Упростить выделение и очистку многочисленных промежуточных соединений, образующихся при поэтапном наращивании пептидной цепи, позволило применение методики твердофазного синтеза с использованием полистирольной смолы Ванга. Аналогичным образом были получены аминокислоты и низшие пептиды, содержащие фрагмент биотина.

Иной способ «сшивки» аминокислотных фрагментов с помощью уреидной группы был применен для получения модифицированного тиольной группой производного мочевины, содержащего фрагменты лизина и глутамина. Полученное соединение весьма перспективно, так как оно является аналогом известных лигандов (так называемых, ПСМА-векторов), способных селективно связываться со специфическим мембранным антигеном, экспрессируемым на поверхности опухолевых клеток предстательной железы, и таким образом «адресно» доставлять прикрепленный к ним лекарственный препарат. Этот результат, а также с успешно осуществленный синтез модифицированного липоевой кислотой N-аминобактериопуринимиды (лиганд-фотосенсибилизатор), свидетельствуют о

высокой научной квалификации диссертанта и научной новизне диссертационной работы.

Интересные результаты получены автором в области синтеза и модификации наночастиц золота и магнетита и создания гибридных материалов на их основе, в том числе с использованием органических лигандов. В частности, диссертантом были оптимизированы методы получения наночастиц золота и биметаллических частиц магнетит-золото типа «ядро-оболочка» имеющих различные размеры и морфологию. Осуществлена модификация поверхности наночастиц магнетит-золото серусодержащими лигандами (цистеином, меркаптокарбоновыми кислотами, липоевой кислотой) и ферментом химотрипсином. Практическое значение работы подтверждается получением новых органо-неорганических гибридных систем, способных выполнять функции хиральных сорбентов для ВЭЖХ и материалов, которые могут оказаться полезными для фотодинамической терапии онкологических заболеваний.

Особенностью диссертационной работы, является то, что она выполнена на стыке органической химии и химии наноматериалов. Такая междисциплинарность все чаще встречается в квалификационных работах молодых исследователей и находится в русле современных тенденций развития современной химической (и не только химической) науки. Работа содержит значительный объем экспериментального материала. Строение большинства полученных органических соединений, а также геометрические параметры, фазовый и количественный состав органо-неорганических гибридных систем надежно установлены с помощью современных физико-химических методов.

Вместе с тем, диссертационная работа не лишена некоторых недостатков.

1. Главы, посвященные синтезу бифункциональных органических лигандов и получению наночастиц золота и магнетита, недостаточно связаны между собой. Описан лишь один гибридный материал, содержащий полученный на первом этапе исследования органический лиганд (модифицированный липоевой кислотой N-аминобактериопурин имид 44, иммобилизованный на поверхности наночастиц золота). Отсутствуют данные об органо-неорганических материалах, содержащих фрагменты синтезированных в работе пептидов в качестве лигандов.

2. Автор не комментирует, чем определялся выбор аминокислотных фрагментов и их последовательность в полученных методом твердофазного синтеза пептидах 35-43.
3. Непонятен смысл введения линкерной группы (фрагмента 6-аминогексановой кислоты) между фрагментами биотина и α -аминокислоты в соединениях 53 и 54. Ведь их можно было связать напрямую, как в случае пептидов 58, 61-63.
4. Чистота ряда новых органических соединений (например, соединений 19-22, 26-28, 51-54, 61-63, 65-67) не подтверждена результатами микроанализа и (или) HRMS.
5. В диссертации описаны подробные методики синтеза некоторых известных соединений (в частности, соединений 1-14, 45, 46, 55, 57-60, 64). При этом не уточняется, чем они отличаются от литературных методов. Если таких отличий нет, то можно было ограничиться ссылками на первоисточники.

Указанные замечания, однако, не затрагивают основные положения и выводы диссертации. В целом, диссертационная работа П.Г. Рудаковской является значительным по объему и важности полученным результатам квалификационным исследованием. В ней предложены новые и оптимизированы известные методы синтеза бифункциональных серусодержащих органических соединений различных типов, а также наночастиц золота и биметаллических систем магнетит – золото, в том числе модифицированных органическими лигандами. Содержание диссертации соответствует специальностям 02.00.03 – органическая химия и 05.16.08 – нанотехнологии и наноматериалы. Полученные результаты надежны, содержат элементы научной новизны и имеют потенциал практического использования. Они опубликованы в 9 статьях в рецензируемых научных журналах, прошли апробацию на 28 отечественных и международных научных конференциях.

Таким образом, диссертационная работа **Рудаковской Полины Григорьевны** 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).

Автор диссертации – **П.Г. Рудаковская** заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальностям **02.00.03 – Органическая химия и 05.16.08 – нанотехнологии и наноматериалы.**

Автореферат и публикации адекватно отражают содержание диссертации.

Доктор химических наук,
профессор



Злотин Сергей Григорьевич

Заместитель директора Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)

Адрес: 119991, Москва, Ленинский просп. 47

Телефон: (499) 137-13-53

Адрес электронной почты: zlotin@ioc.ac.ru

Подпись Злотина С.Г. заверяю:

Ученый секретарь ИОХ РАН,
кандидат химических наук



Коршевец И.К.

09 февраля 2016 г.

В диссертационный совет Д 501.001.97
при Федеральном государственном бюджетном
образовательном учреждении высшего
образования «Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова»
от Злотина Сергея Григорьевича

Настоящим даю согласие выступить официальным оппонентом на защите диссертации Рудаковской Полины Григорьевны на тему: «Новые бифункциональные органические лиганды для модификации наночастиц золота и магнетита и гибридные материалы на их основе: синтез, свойства, возможности применения», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.03 – органическая химия, 05.16.08 – нанотехнологии и наноматериалы.

О себе сообщаю следующие сведения:

1. Злотин Сергей Григорьевич, гражданин РФ.
2. Доктор химических наук (02.00.03 – органическая химия), профессор, заведующий лабораторией тонкого органического синтеза имени И.Н. Назарова, зам. директора ИОХ РАН.
3. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского Российской академии наук
4. Адрес места работы: г. Москва, Ленинский проспект, 47. Телефон: +7 499 137-29-44. e-mail: zlotinatios.ac.ru

5. Основные работы по профилю оппонируемой диссертации:

1. Lisnyak, V.G., Kucherenko, A.S., Valeev, E.F., Zlotin, S.G. (1,2-Diaminoethane-1,2-diyl)bis(N-methylpyridinium) Salts as a Prospective Platform for Designing Recyclable Prolinamide-Based Organocatalysts // *Journal of Organic Chemistry*. 2015. – V. 80. - № 19. – P. 9570-9577.
2. Konoplyannikov, A.G., Alekseenskiy, A.E., Zlotin, S.G., Smirnov, B.B., Kalsina, S.S., Lepehina, L.A., Semenkova, I.V., Agaeva, E.V., Baboyan, S.B., Rjumshina, E.A., Nosachenko, V.V., Konoplyannikov, M.A. Detonation nanodiamond complexes with cancer stem cells inhibitors or paracrine products of mesenchymal stem cells as new potential medications // *Crystallography Reports*. – 2015. – V. 60. - № 5. – P. 763-767.
3. Ananikov V.P., Khokhlova E.A., Egorov M.P., Sakharov A.M., Zlotin S.G., Kucherov A.V., Kustov L.M., Gening M.L., Nifantiev N.E. Organic and hybrid molecular systems // *Mendeleev Communications*. – 2015. – V. -25. - № 2. - P. 75-82.
4. Konstantinova, L.S., Amelichev, S.A., Zlotin, S.G., Struchkova, M.I., Godovikova, T.I., Rakitin, O.A. [1,4]Dithiino[2,3-c:5,6-c']bis[1,2,5]oxadiazole di-N-oxide: Synthesis and oxidation to mono- and bis-S-oxides // *Mendeleev Communications*. – 2015. – V. 25. - № 5. – P. 339-340.
5. Kucherenko, A.S., Lisnyak, V.G., Chizhov, A.O., Zlotin, S.G. Primary amine attached to an N-(carboxyalkyl)imidazolium cation: A recyclable organocatalyst for the asymmetric Michael reaction // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – № 18. – P. 3808-3813.

6. Zavozin, A.G., Ignat'Ev, N.V., Schulte, M., Zlotin, S.G. Synthesis of thiazole derivatives bearing an incorporated Z-5-aminopent-3-enoic acid fragment // Tetrahedron. – 2013. – V. 69. - № 34. – P. 6975-6980.
7. Lyubimov, S.E., Kuchurov, I.V., Davankov, V.A., Zlotin, S.G. Synthesis of chiral amino acid derivatives in supercritical carbon dioxide using Rh-PipPhos catalyst // Journal of Supercritical Fluids. – 2009. – V. 50. - № 2. – P. 118-120.
8. Zlotin, S.G., Makhova, N.N. Reactions of carbon acids and 1,3-dipoles in the presence of ionic liquids // Russian Chemical Reviews. – 2010. – V. 79. - № 7. – P. 543-583.
9. Kucherenko, A.S., Gerasimchuk, V.V., Lisnyak, V.G., Nelyubina, Y.V., Zlotin, S.G. Reactions of carbon acids and 1,3-dipoles in the presence of ionic liquids // European Journal of Organic Chemistry – 2015. - № 25. – P. 5649-5654.

Доктор химических наук (02.00.03 – органическая химия),
профессор, заведующий лабораторией тонкого
органического синтеза им. И.Н. Назарова
ИОХ РАН

Злотин С.Г.

Подпись С.Г. Злотина заверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН
кандидат химических наук



Коршевец И.К.