

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Директор Федерального государственного  
бюджетного учреждения науки Институт  
высокомолекулярных соединений Российской  
академии наук (ИВС РАН),

д.ф.м.н., профессор РАН



\_\_\_\_\_ С.В. Люлин

### **ОТЗЫВ**

ведущей организации на диссертационную работу Нестерова Дениса Валерьевича «Синтез новых бор-хелатообразующих лигандов-производных 3-аминопропандиола-1,2», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Диссертационная работа Д.В. Нестерова посвящена синтезу новых хелатообразующих лигандов на основе 3-аминопропандиола-1,2, характеристике их сорбционных свойств в отношении бора(III) и оценке биологической активности комплекса N,O-(2,3-дигидроксипропил)хитозанил-бората. Широкое применение соединений бора требует извлечение его остаточных концентраций из различных технологических растворов, что накладывает дополнительные требования к химической стабильности сорбентов в агрессивных средах с сохранением высоких сорбционных характеристик. В то же время, новые эффективные бор-хелатообразующие лиганды на основе высокомолекулярных производных 3-аминопропандиола-1,2, сформированных на основе соединений природного происхождения, позволяют создавать новые антибактериальные композиции с широким антимикробным спектром действия. Это позволяет считать тему диссертационной работы **актуальной**.

Представленная диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, трех глав (обсуждение результатов), экспериментальной части, выводов и списка литературы из 183 наименований. Работа изложена на 143 страницах, содержит 23 рисунка, 31 схему и 14 таблиц.

**Научная новизна диссертационной работы** состоит в том, что диссертантом на основе подхода полимераналогичных превращений в геле разработаны методы получения N,O-(2,3-дигидроксипропил)хитозана, поли[N-(2,3-дигидроксипропил)аминостирола] и поли[N-(2,3-дигидроксипропил)аллиламина], позволяющие получать новые хелатообразующие лиганды с требуемой величиной степени функционализирования. Впервые показано, что использование ультразвука позволяет значительно уменьшить время проведения реакции глицидола с хитозаном и полиаминостиролом. Проведено сравнительное исследование реакционной способности полиаминостирола, полиаллиламина и хитозана в реакции с глицидолом, которое продемонстрировало зависимость строения полученного 2,3-дигидроксипропильного производного от химической структуры основной полимерной цепи. Синтезированы новые эффективные сорбенты бора(III) на основе полиаминостирола, полиаллиламина и хитозана, содержащие группы 3-аминопропандиола-1,2. Полученные материалы обладают высокой сорбционной емкостью по сравнению с известными органическими сорбентами и позволяют эффективно извлекать бор(III) как из кислых, так и из щелочных водных растворов. Впервые синтезированы боратные комплексы на основе N,O-(2,3-дигидроксипропил)хитозана и выявлены их антибактериальные, антитоксические, иммуномодулирующие свойства.

**Наиболее существенные научные результаты** состоят в том, что в диссертационной работе по данным физических методов исследования органических соединений достаточно полно раскрыты структура продуктов реакции как смеси производных 3-аминопропандиола-1,2 и 3-аминопропандиола-1,3 с преобладанием первого. В трехмерной структуре поли[N-(2,3-дигидроксипропил)аминостирола] показано формирование межмолекулярных сшивок на основе хинонимина и ацетала, что обеспечивает дополнительную стабильность полимера в водных растворах. Доказано элиминирование гидроксиацетона методом соотнесения ИК-спектров поглощения в газовой фазе гидроксиацетона, образующегося в ходе термической деструкции ГПХ, ГПАА и ПГАС,

со спектрами чистого гидроксиацетона, что доказывает преобладание функций 3-аминопропандиола-1,2 над 3-аминопропандиола-1,3. Показано, что в полученных сорбентах в зависимости от кислотности среды протекают равновесные процессы сорбции, основанные на специфической(селективной) и неспецифической(ионной) связях.

**Достоверность полученных результатов** не вызывает сомнений. Исследования, представленные в работе, проведены с использованием стандартных и ранее опробованных методов. Все полученные соединения охарактеризованы не менее, чем двумя физико-химическими методами анализа. Измерения физико-химических и сорбционных характеристик проведены на сертифицированном оборудовании, на базе Института органического синтеза им. И.Я. Пастера. Диссертационная работа выполнена в научном коллективе, который давно и успешно занимается полимераналогичными превращениями природных и синтетических полимеров и их практическим применением для сорбционного извлечения и концентрирования ионов металлов.

**Практическая значимость данной работы** состоит в возможности применения на основе полипропиленовой и полистирольных полимерных матриц сорбентов для первичной очистки от борной кислоты различных растворов. Интересной с практической точки зрения является применение нового биологически активного препарата N,O-(2,3-дигидроксипропил)хитозанил-бората в качестве лечебно-профилактического ветеринарного средства.

**Рекомендации по использованию результатов.** Синтезированные новые полимеры с функциональными группами 2,3-дигидроксипропиламина-3 могут найти применение в препаративной неорганической и аналитической химии для концентрирования и извлечения ионов металлов и металлоидов, а также для хроматографического фракционирования ряда органических соединений бора, имеющих медико-биологическое значение.

Отмечая достоинства диссертационной работы, ее практическую значимость и научную новизну, следует указать на некоторые спорные положения и высказать замечания:

1. *Анализируя зависимости количества сорбированного бора от степени N,O-дигидроксипропилирования хитозана и аминополстирола (Рисунок 2.22*

- диссертации и Рисунок 4 автореферата) автор делает вывод о том, что «Полученные данные указывают на увеличение константы устойчивости комплекса борной кислоты при равных степенях функционализации ГПАС и ГПХ» (диссертация) и «Это указывает на участие спиртовых групп основной глюкозаминовой цепи хитозана ГПХ в комплексообразовании с бором» (автореферат). Опуская различия в трактовке в диссертации и автореферате, считаю, что оба вывода являются преждевременными. Поскольку сорбционная емкость выражается в ммоль/г сорбента, то ее отличие для разных сорбентов с одинаковой степенью замещения может быть обусловлена как различным содержанием функциональных групп на 1 г сорбента, так и стерической доступностью функциональных групп.
2. Вывод 5 (стр. 86) об участии аминогруппы ГПХ в процессах комплексообразования с борной кислотой считаю не доказанным. Бор(III), являясь жесткой кислотой (по Пирсону), не склонен к координации аминами, особенно низкоосновными ( $pK_a$  хитозана около 6.5). На мой взгляд, для такого вывода необходимы прямые доказательства координации аминогруппы бором.
  3. Раздел 2.4.1 (стр. 87): Чем, на взгляд автора, объясняется различие на порядок минимальных ингибирующих концентраций для *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*?
  4. Вывод 6 (стр. 99) о нетоксичности препарата не совсем корректен. Данные о классе токсичности вещества основываются на его  $LD_{50}$ , однако этот показатель не был определен. Утверждать, что препарат не вызывает никаких побочных эффектов, не совсем верно, так как этот вопрос в рамках диссертационного исследования не изучался.
  5. В работе есть ряд терминологических неточностей:
    - В диссертации автор повсеместно использует термин «ионы бора(III)». Поскольку сумма первых трех энтальпий ионизации бора очень велика, поэтому бор образует только ковалентные соединения и не образует ионов  $B^{3+}$ .
    - Весьма странным является также используемый автором термин борат(III). Предлагаю автору повторить школьный курс номенклатуры солей кислородсодержащих кислот.

- Рисунок 2.24 (Рисунок 5 автореферата): Что автор понимает под ионной долей бора в растворе? Если это доля ионных форм бора, то каких и как она рассчитывалась?
- Термин «полимерное звено» (стр. 73, 74, 84, 115) неудачный. Очевидно, автор имеет в виду «мономерное звено».

6. Имеется целый ряд досадных ошибок, которые в ряде случаев искажают смысл:

- Автором утверждается, что взаимодействие глицидола с хитозаном приводит к образованию N,O-(2,3-дигидроксипропил)хитозана (раздел 2.1.1), однако на Схеме 2.1 (Схема 2 автореферата) показано только N-замещение.
- Названия разделов 2.1.2 Кватернизация N,O-(2,3-дигидроксипропил)хитозана и 3.7 Кватернизация полимера на основе N,O-(2,3-дигидроксипропил)хитозана вводят в заблуждение, поскольку кватернизация производных хитозана не протекает.
- На стр. 76 (раздел 2.2.2 Зависимость сорбционной емкости от pH) автор утверждает, что «Построенные для pH 12 изотермы ионного обмена борат анионов для ГПАС и ГПАА указывают, по-видимому, на возрастание селективности по мере насыщения сорбентов». Однако экспериментов по селективности сорбции не проводилось. По-видимому, автор имеет в виду возрастание емкости.
- В работе автор многократно использует словосочетание «количества сорбированного бора (в пересчете на борную кислоту)» (стр. 27, 72, 75, 112). Какой смысл автор вкладывает в эту фразу с учетом того, что количество сорбированного бора выражается в ммоль/г сорбента и эквивалентно количеству сорбированной борной кислоты?
- Термин «изотерма ионного обмена» (стр. 76, 77) неудачный, термин «изотерма сорбции» больше подходит для данного случая с учетом смешанного механизма сорбции. Предлагаю также автору написать реакцию ионного обмена с учетом замечания 5.

7. Имеются также неточности при описании методик экспериментов:

- В диссертации не приводятся характеристики исходного хитозана (источник, молекулярная масса и степень деацетилирования), а также методы определения этих величин. Однако в автореферате (раздел 2.1.1) приведены значения молекулярной массы 500 000 и степени деацетилирования 0.2. При малых степенях деацетилирования (менее 0.5)


*полимер принято называть хитином. Или автор имел в виду степень ацетилирования 0.2? Какими методами и кем определялись эти величины?*

- Отсутствуют технические характеристики генератора ультразвука.*
- Не приведены формулы расчета степени сшивки из результатов элементного анализа.*
- В методике определения антимикробной активности (Раздел 3.12) не указаны использованные питательные среды.*
- Какие предельные дозы были использованы для исследования гепато- и нефротоксичности и каким образом они рассчитывались? Почему длительность эксперимента составила 10 дней? (обычно минимальная продолжительность 14 дней, оптимальная – 90 дней).*
- Не представлена биологическая характеристика лабораторных мышей.*
- Какие дозы были использованы при проведении клинических и биохимических исследований крови животных? Каким образом был индуцирован острый воспалительный процесс в интактной и опытной группах?*
- При проведении хирургической имплантации полимерных дисков важно обеспечить их стерильность, так как присутствие микроорганизмов может вызывать не только воспаление, но и некроз (гистотоксичность). В диссертации не указано, каким способом обеспечивалась и контролировалась стерильность имплантов.*

Указанные замечания не снижают общей положительной оценки диссертационной работы. Результаты диссертации опубликованы в ведущих отечественных и международных журналах. Автореферат диссертации соответствует ее содержанию. **В заключение** следует отметить, что диссертационная работа Д.В. Нестерова представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение важной научной задачи, и которая по актуальности выбранного направления исследований, степени обоснованности научных положений и достоверности сделанных выводов, новизне, теоретической и практической значимости. Работа соответствует требованиям, п.9 Постановления Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (с изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на

соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Нестеров Денис Валерьевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Отзыв подготовил руководитель лаборатории природных полимеров ИВС РАН, ведущий научный сотрудник, кандидат химических наук по специальности 02.00.04 – физическая химия, доцент по специальности Неорганическая химия

 (Скорик Юрий Андреевич)

Отзыв заслушан и утвержден на заседании лаборатории природных полимеров ИВС РАН, протокол заседания №26 от 16.11.2018 г.

Адрес: 199004, г. Санкт-Петербург, В. О. Большой пр. 31, Россия

Телефон: +7-91

Электронная почта: yury\_skorik@mailru