

31.10.2024
~ 12104-801.1/2171-01

УТВЕРЖДАЮ



Директор ФГБУН «Институт

органической химии

им. Н. Д. Зелинского

Российской академии наук»,

* член корр. РАН, профессор

Терентьев А.О.

«31» октября 2024 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертацию **Якимовой Людмилы Сергеевны**
«Полифункциональные частицы на основе макроциклических соединений и диоксида кремния: от синтеза макроциклических структур к созданию функциональных материалов», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Развитие современной органической химии супрамолекулярных соединений связано с синтезом структурно сложных молекул с целью повышения селективности и эффективности их взаимодействия с целевым субстратом. Несмотря на большое количество примеров использования макроциклов в создании наноконтейнеров для адресной доставки, защиты, хранения и пролонгированного высвобождения биологически активных соединений, генетического материала, зачастую эти системы работают в водно-органических растворах, ввиду их ограниченной растворимости. Данный факт свидетельствует о том, что задача получения макроциклических структур с катионными или анионными фрагментами все еще далека от решения. Кроме того, несмотря на имеющиеся к настоящему времени примеры водорастворимых соединений различных поколений макроциклов, в литературе отсутствуют закономерности и особенности химического поведения макроциклических производных, которые облегчали бы применение и распространение известных синтетических подходов для получения водорастворимых соединений на различных макроциклических платформах.

Учитывая тот факт, что полученные хорошо растворимые в воде макроциклы используются для создания систем с управляемыми свойствами для решения задач биомедицинской диагностики, генной терапии (невирусные векторы), систем адресной доставки, диссертационная работа Якимовой Людмилы Сергеевны, посвященная синтезу

новых водорастворимых макроциклических структур и созданию на их основе функциональных материалов, безусловно, является **актуальной**.

Диссертационная работа построена традиционным образом, состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, в котором сформулированы основные выводы по проделанной работе, списка сокращений и условных обозначений, списка использованных библиографических источников. Работа изложена на 333 страницах машинописного текста, список цитируемой литературы включает 420 наименований.

Во введении автором аргументированно обоснованы актуальность темы диссертации и степень её разработанности, сформулированы цель исследования и вытекающие из нее решаемые задачи, также приведены научная новизна, практическая и теоретическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, оценка степени достоверности полученных результатов, сведения об их апробации, список публикаций, а также описана структура и объем диссертации.

В первой главе, литературном обзоре, по теме «Мета- и парациклофаны как универсальная макроциклическая платформа для создания предорганизованных лигандов и органо-неорганических гибридных материалов», диссертант обобщила информацию по основным методам синтеза и исследованию химических свойств каликс[4]аренов, тиакаликс[4]аренов, пиллар[5]аренов, а также органо-неорганических частиц на основе диоксида кремния; рассмотрела самособирающиеся системы на основе макроциклических соединений. Диссертант показала, что развитие химии макроциклов в настоящее время направлено большей частью на усложнение структуры с целью получения молекул для повышения селективности и эффективности взаимодействия с целевым субстратом. Однако синтез новых целевых полифункциональных соединений, к сожалению, зачастую трудоемок и не позволяет получать их с высокими выходами. Кроме того, с усложнением структуры не всегда удается регулировать гидрофильно-гидрофобный баланс в молекуле, появляется высокая токсичность, возникают проблемы с биосовместимостью и биodeградируемостью. В связи с этим, остро стоит вопрос создания универсального подхода в дизайне органических или гибридных материалов, которые были бы построены на основе относительно несложных, легко доступных в синтетическом плане молекул, и при этом могли бы собираться в различные архитектуры за счет нековалентных взаимодействий по примеру известных природных макромолекул, причем функциональность этих материалов будет зависеть от способа сборки.

Вышеуказанное несомненно аргументирует актуальность выбранного диссертантом направления. Следует отметить, что структура литературного обзора облегчает чтение и оценку основной главы диссертации, помогает понять формулирование целей исследования,

мотивацию выбранных направлений приложения усилий, степень новизны предлагаемых решений. Обзор завершается постановкой задачи, демонстрирующей оригинальность выбранного диссертантом подхода и перспективность данного исследования.

В главах 2-5 представлены результаты собственных исследований и их обсуждение. Представлены подходы к синтезу производных (тия)каликсарена и пиллар[5]арена, содержащих катионные и анионные фрагменты, а также синтезу поверхностно-модифицированных полифункциональными фрагментами наночастиц диоксида кремния и силсесквиоксанов. Продемонстрированы результаты изучения самосборки с участием синтезированных макроциклов и гибридных частиц.

Глава 6 содержит описание проведенных экспериментов. В описаниях методик представлены структурные формулы синтезированных соединений, что позволяет легко оценить соответствие спектральных характеристик данным структурам. Это является также несомненным достоинством работы.

Цели диссертационной работы Якимовой Людмилы Сергеевны заключаются в развитии теоретических и прикладных основ синтеза полифункциональных (тия)каликс[4]аренов, пиллар[5]аренов и химически модифицированного диоксида кремния, ковалентной или нековалентной сборки наноструктурированных гибридных систем на их платформе, включая установление закономерностей, связывающих структурные факторы с эффективностью и селективностью распознавания биологически значимых субстратов, в том числе биополимеров (белков и ДНК). Результаты диссертационной работы Якимовой Людмилы Сергеевны обладают научной новизной, имеют высокую теоретическую значимость и открывают перспективы для дальнейшего развития данного направления. Автором предложены новые и оптимизированы известные методы направленного синтеза водорастворимых поликатионных и полианионных производных пиллар[5]арена и (тия)каликс[4]аренов, содержащих аммониевые, карбоксилатные, сульфонатные, сульфобетаиновые фрагменты с различными по природе (форма и размер) и липофильности противоионами; впервые разработан синтетический подход к получению потенциального трансфекционного агента на основе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащего третичные аминогруппы и терминальные сложноэфирные и гидроксильные функции; разработан метод получения коллоидных полисилсесквиоксанов на основе трех конфигурационных изомеров *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, функционализированного кремнийорганическими группами по нижнему ободу; впервые разработаны синтетические подходы (пошаговый и блочный синтезы) к получению наночастиц диоксида кремния, функционализированных производными пропилтриалкоксилана и *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена; разработаны подходы нековалентной сборки наноразмерных частиц на платформе поликатионных и

полианионных производных пиллар[5]арена, *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена и диоксида кремния в водных и водно-органических средах, основанные на ион-ионном взаимодействии противоположно заряженных групп пространственно предорганизованных циклофановых макроциклических платформ; получены первые представители интерполиэлектrolитных ассоциатов, созданные на основе предорганизованных полиионных макроциклических соединений и частиц диоксида кремния; разработана и реализована концепция направленного синтеза, позволяющая управлять трехмерной структурой ассоциатов и расположением функциональных групп на платформе синтетического рецептора путем выбора соответствующего типа замещения макроциклического ядра и диоксида кремния, длины спейсера и наличия в них определенных функциональных групп.

В части создания материалов для полиэлектролитного капсулирования и конструирования наноконтейнеров для адресной доставки, защиты, хранения и пролонгированного высвобождения биологически активных соединений, генетического материала, подход к формированию полифункциональных частиц путем комбинирования макроциклических соединений и неорганических частиц автором диссертации был выделен как новый, практически не имеющий аналогов, потому что подобные материалы до исследований диссертанта, в основном, создавались на основе полимеров.

Полученные в диссертации результаты представляют интерес не только в теоретическом плане, но и в практическом. Разработанные методики синтеза и функционализации поверхности диоксида кремния позволили создать нанонаполнители для полимеров. Запатентован композитный материал, состоящий из полидиметилсилоксана и наночастиц диоксида кремния, модифицированных тиакаликс[4]ареном в конфигурации конус, для которого расширен термический диапазон до 420-500°C, где не наблюдается разложение композитного материала. На основе наночастиц SiO₂, модифицированных тиакаликс[4]ареном, получены адсорбенты ароматических нитросоединений и фенолов.

В связи с чем, можно однозначно утверждать, что диссертационная работа обладает высокой степенью *новизны и практической значимости*.

Достоверность полученных результатов и обоснованность выводов не вызывают сомнений. Результаты проведенных исследований представляются *достоверными*, поскольку в рамках проведенных исследований был использован широкий набор современных подходов к получению частично и полностью замещенных пиллар[5]аренов, (тия)каликс[4]аренов и частиц диоксида кремния и методов установления их структуры и состава (УФ, ИК, КД, ЯМР, флуоресцентная спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный анализ), а также размера ассоциатов и агрегатов (методы динамического светорассеяния, анализ траекторий наночастиц, ПЭМ, АСМ).

Выводы диссертации являются логичными, достоверными и обоснованными. Они базируются на собственных экспериментальных данных.

Полученные в рамках данной диссертационной работы результаты, сформулированные на их основе выводы и положения, выносимые на защиту, являются **новым крупным научным достижением в органической химии макроциклических соединений**, которое заключается в создании комплексного подхода к синтезу полифункциональных частиц, базирующегося на особенностях химического поведения макроциклических производных фенола и гидрохинона ((тия)каликс[4]арена и пиллар[5]арена), и конструировании на их платформе новых супрамолекулярных и наноразмерных систем методами ковалентной и нековалентной сборки.

Диссертационная работа Якимовой Людмилы Сергеевны «Полифункциональные частицы на основе макроциклических соединений и диоксида кремния: от синтеза макроциклических структур к созданию функциональных материалов» хорошо апробирована: материалы диссертации докладывались и обсуждались на конференциях различного уровня. Основное содержание диссертации изложено в 39 статьях, опубликованных в международных и отечественных научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и включенных в международные системы цитирования Scopus, Web of Science и Chemical Abstracts, получен патент на изобретение. Автореферат диссертации, опубликованные статьи и тезисы докладов достаточно полно отражают содержание работы. Содержание автореферата полностью соответствует содержанию диссертации.

Полученные в диссертации результаты представляют научно-практический интерес и могут быть использованы в научных исследованиях в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Институте физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Институте химии растворов им. Г.А. Крестова РАН и других ведущих научно-исследовательских коллективах, занимающихся синтезом органических соединений.

По работе имеются некоторые замечания и вопросы, которые не носят принципиального характера, а, скорее, могут стать основой для плодотворной дискуссии:

Вопросы к оформлению:

- следовало бы единообразно указывать фамилии иностранных ученых – в тексте есть и оригинальные написания, и переводы на русский, и даже оба варианта;
- составители отзыва отмечают некоторое пренебрежение автора к расстановке необходимых запятых, а также ряд опечаток;
- стр. 53 диссертации – непонятно выражение «со-столбика[5]арена»;

- Схема 1.25. – имело бы смысл расшифровать, что такое восьмиугольник с символом «Si» внутри;
- стр. 92 диссертации – «оксиметиленовые протоны проявляются как АВ-квадруплета»;
- стр. 157 диссертации – «последующее его алкилирование $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ », очевидно, речь идет о бромпроизводном « $\text{BrCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ »;
- качество рисунков с изображением масс-спектров невысокое (см., например, Рис. 3.9).

Вопросы по существу:

- стр. 16-17 диссертации – можно было бы к вариантам молекул-хозяев добавить «коронаарены», а также дать в этом вводном месте общее название для таких классов рецепторов – «циклофаны» (этот термин появляется позже);
- стр. 23-24 диссертации – из прочтенного материала остается непонятным, возможно ли принципиально разделить на энантиомеры производные пиллараренов?
- непонятно выражение «преодолевать клеточный барьер» (см., например, стр. 20 автореферата);
- для изучения строения силсесквиоксанов можно было применить спектроскопию ЯМР на ядрах ^{29}Si – почему этого не было сделано?
- автор пишет, что «задача селективного связывания дигидрофосфат- и ацетат-иона...решалась многие десятилетия...» - по нашим данным, существуют селективные рецепторы на эти анионы, использующие амидиниевые и гуанидиниевые рецепторные группы;
- стр. 40 диссертации – «водородных взаимодействий», непонятно, имеются в виду «водородные связи» или ван дер Ваальсовы взаимодействия;
- стр. 102 диссертации – автор пишет про использование 100-кратного избытка солей с различными анионами – означает ли это, что рецепторные свойства макроциклов проявляются в слабой степени?
- Таблица 3.4. – в нижней строчке указано «100», требуется пояснение (по мысли составителей отзыва должно быть 0).

Однако, высказанные замечания не имеют принципиального характера и не снижают высокой теоретической и практической ценности выполненной работы.

Таким образом, диссертационная работа Якимовой Людмилы Сергеевны «Полифункциональные частицы на основе макроциклических соединений и диоксида

кремния: от синтеза макроциклических структур к созданию функциональных материалов» по совокупности актуальности, научной новизны, теоретической и практической значимости и достоверности полученных результатов удовлетворяет требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям (Постановление Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции)), **является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение крупной научной проблемы, имеющей существенное значение для органической химии макроциклических соединений** – выявление особенностей химического поведения макроциклических производных фенола и гидрохинона и создание на их основе новых супрамолекулярных и наноразмерных систем методами ковалентной и нековалентной сборки, а также соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия по п.1. Выделение и очистка новых соединений; п.3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; п.7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство»; п.9. Поиск новых молекулярных систем с высокоспецифическими взаимодействиями между молекулами.

Диссертационная работа заслуживает высокой оценки, а её автор – Якимова Людмила Сергеевна – заслуживает присуждения учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Настоящий отзыв рассмотрен и обсужден на заседании совместного коллоквиума лаборатории супрамолекулярной химии (№2) и лаборатории углеводов и биоцидов им. академика Н.К. Кочеткова (№21) ИОХ РАН «04» октября 2024 года (протокол № 5/24).

Верещагин Анатолий Николаевич, д.х.н.

Должность: заведующий лабораторией углеводов и биоцидов им. академика Н.К. Кочеткова (№21) ИОХ РАН

Адрес электронной почты: vereshchagin@ioc.ac.ru

Телефон: +7 915 475-09-59

04.10.2024 г.

Верещагин

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук»

Адрес: 119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47

Подпись Верещагина А.Н. заверяю:

Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.



Коршевец

Коршевец И.К.

Вход. № 05-8170
« 4 » 11 20 24 г.
подпись *И.К. Коршевец*