

Отзыв официального оппонента

доктора химических наук, доцента Аксенова Николая Александровича
на диссертационную работу 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

Процессы селективного молекулярного распознавания на основе нековалентных и слабых ковалентных взаимодействий являются основой функционирования ферментов и, соответственно, живой материи. Удивительным образом достаточно простые по своей сути биополимеры, состоящие из повторяющегося относительно небольшого набора аминокислот, подвергаются молекулярной самосборке с образованием структур более высокого порядка, эффективность которых несопоставима с эффективностью разрабатываемых сегодня органокатализаторов. Безусловно, главный их недостаток таится в одном из их главных достоинств – высокой специфичности к субстрату, что вкупе с невысокой термической стабильностью во многих органических растворителях зачастую не позволяет использовать ферменты в промышленном масштабе. Кроме того, данная задача состоит в необходимости создания специфических клеточных структур, которые далее смогут переработать субстрат либо из которых будет извлечен целевой биокатализатор. Переходом от классической синтетической химии к химии слабых ковалентных взаимодействий является супрамолекулярная химия, основой которой является молекулярная самосборка сравнительно небольших, зачастую циклических олигомеров. В отличие от белковых аналогов в данном случае происходит межмолекулярная ассоциация, которая позволяет получать внушительные надмолекулярные структуры с настраиваемыми свойствами. Ключевой задачей для использования таких ансамблей в катализе представляется изучение молекулярного распознавания и сопутствующее детальное

изучение самого процесса самосборки. Решение этих задач крайне важно, поскольку открывает доступ к востребованным на данный момент молекулярным сенсорам и средствам доставки лекарственных препаратов. Диссертационная работа Якимовой Л. С. посвящена решению выше обозначенных задач, таким образом, представленная тематика, безусловно, является **актуальной и практически значимой**.

Диссертация Якимовой Л. С. построена по классической схеме и состоит из введения, трех глав, выводов и списка использованной литературы (420 ссылок), оформленного по ГОСТу. Работа изложена на 333 страницах, содержит 76 схем, 97 рисунков и 22 таблицы. Стоит отдельно отметить, что все графические материалы выполнены очень аккуратно и наглядно, что облегчает восприятие материала. Текст составлен идеально, как с грамматической, так и со стилистической точек зрения, видна кропотливая работа по вычитке текста.

Литературный обзор подтверждает **актуальность** тематики. Обзор начинается с общей характеристики мета- и пара-циклофанов, после чего переходит непосредственно к теме исследования – синтезу их водорастворимых аналогов и их взаимодействию с нуклеиновыми кислотами. Далее показаны подходы к иммобилизации макроциклических соединений на поверхности SiO_2 . Дальнейшее развитие повествования посвящено молекулярной самосборке в различных условиях, а заканчивается обзор критическим анализом перспектив развития направления. Следует отметить логичный порядок повествования, соответствующий обсуждению результатов, что упрощает анализ представленного материала. Таким образом, представленный обзор очень подробно подчеркивает важность представленных идей, описывает современное состояние и приемы, с помощью которых автор собирается решать поставленные задачи.

Обсуждение результатов представляет собой цельное полотно повествования, все элементы которого логически вытекают друг из друга. Прежде всего, в нем показаны подходы к синтезу каликсаренов, их тиааналогов и пиллар[5]аренов, содержащих катионные и анионные

фрагменты. Данная глава является ключевой для дальнейшего исследования агрегации и иммобилизации макроциклических молекул на неорганическом носителе, поэтому было показано огромное разнообразие как синтетических подходов, так и полученных структур. Не смотря на невысокую растворимость многих представителей, была детально изучена структура, выявлены закономерности влияния паттерна замещения на конформационный состав, что является отдельной сложной задачей. Заканчивается данный раздел изучением комплексообразования, возможностями детектирования катионов различных металлов, а также, органических и неорганическими анионов. Наиболее привлекательными в данном случае с точки зрения практики представляются найденные соединения, проявляющие исключительную селективность по отношению к дигидрофосфат-аниону наряду с захватом в полость пиллар[5]арена молекулы метилоранжа. Связывание убедительно доказано УФ-спектрами, а также в случае органических анионов спектрами ЯМР. Далее, макроциклические соединения были иммобилизованы на SiO_2 , для чего было предложено 3 подхода, различающихся как эффективностью, так и свойствами полученных частиц. В данном случае, на мой взгляд, ценность представляют все 3 подхода, поскольку задачи, которые будут поставлены в будущем предугадать невозможно. Помимо этого, кремнийорганические прекурсоры, полученные для одностадийного подхода, были олигомеризованы в присутствии кислотного катализатора, что также имеет ряд преимуществ, таких как однородный состав и большая подвижность частиц. К сожалению, сложность с характеристикой, обозначенная выше, в данном случае позволила лишь предположить структуры на основе масс-спектрометрии с ионизацией MALDI. Тем не менее, они достаточно логичны и согласуются с дальнейшими результатами. Дальнейшие 2 главы посвящены молекулярной самосборке и помимо ценности с научной точки зрения доставляют эстетическое удовольствие. Показана самоассоциация и сборка по типу «гость-хозяин». Сборка интерполиэлектrolитных ассоциатов, на мой взгляд, является крайне важным достижением работы, которое фактически создает искусственную клеточную стенку. Возможности их применения

представляются крайне широкими. Одну из таких возможностей продемонстрировала данная работа, показывая средства доставки на основе интерполиэлектrolитных ассоциатов. Представленная способность ассоциатов связывать ДНК помимо указанной в работе доставки и обнаружения может также служить средством для ее удаления, например, из растворов для внутривенных инъекций. Хочу отметить, что работа, не смотря на законченный характер, положила основу для дальнейших исследований в данной области.

В работе впервые был получен ряд новых п-трет-бутилтиакаликс[4]арены, содержащих третичные аминогруппы, терминальные сложноэфирные и гидроксильные функции, один или 4 триэтоксисилильных фрагмента, предложен ряд новых подходов к целевым макроциклам. Впервые показана сборка интерполиэлектrolитных ассоциатов на основе низкомолекулярных структур. Впервые показаны подходы к получению наночастиц диоксида кремния модифицированных п-трет-бутилтиакаликс[4]аренами. Основные положения диссертационной работы изложены в 35 рецензируемых научных публикациях, а также представлены на международных и всероссийских конференциях. Все вышеперечисленное не оставляет сомнений в **научной новизне и практической значимости** работы.

Экспериментальная часть содержит набор самых современных инструментов, актуальных для данного исследования, таких как ^1H , ^{13}C ЯМР, ИК, УФ-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения. Методологически работа выполнена на высоком уровне, использованы все необходимые подходы и инструменты. Качество данных в равной степени с набором использованного инструментария не оставляет сомнений в выводах, сделанных в работе.

Автореферат диссертации, опубликованные статьи и тезисы докладов **достаточно полно отражают** содержание работы. Содержание автореферата **полностью соответствует** содержанию диссертации.

Вместе с тем, несмотря на общую положительную оценку, к диссертационной работе Якимовой Л. С. имеются некоторые замечания и вопросы:

1) В тексте присутствуют опечатки: Стр. 92: "свободном фращении", "собо синглет", стр. 94 неудачное выражение: "с количественными выходами не удалось", стр. 136: "ионныхм", стр. 140: "верхнем и нижнем ободам".

2) Возможно ли окисление серы в тиокаликсарене? Такие изменения, вероятно, значительно повлияют на геометрию молекулы.

3) Рассматривали ли вы возможность получения ассоциатов с анионитами и катионитами, используя, соответственно, основные или кислотные макроциклы?

4) В работе представлены производные глицина и глицилглицина. Планируете ли Вы введение олипептидных фрагментов?

5) Показанный в тексте селективный метод деметилирования пиллар[5]аренов, вероятно, может использоваться для постадийного введения различных заместителей, что может стать основой для сборки хиральных копиллар[5]аренов. Данный метод не похож на показанные ранее методы [Synthesis 2023; 55(02): 246-262. DOI: 10.1055/s-0040-1738369]. Безусловно, в силу вращения необходимо ввести не 2, а 4 различных заместителя по атомам кислорода, но такие молекулы будут давать необычные, возможно, спиралевидные ассоциаты. Рассматривали ли Вы такую возможность?

Указанные замечания никоим образом не умаляют достоинства, а, скорее, отражают интерес к работе Якимовой Л. С. «Полифункциональные частицы на основе макроциклических соединений и диоксида кремния: от синтеза макроциклических структур к созданию функциональных материалов», которая по актуальности, новизне, научной и практической значимости полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции). Диссертационная работа Якимовой Л.С. является

законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для развития органической химии, а именно: синтез водорастворимых пиллар[5]аренов и (тия)каликсаренов, изучение их агрегации и применение полученных супрамолекулярных структур в молекулярном распознавании и доставке. Автор работы, Якимова Людмила Сергеевна, заслуживает присуждения ей ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент,

Доктор химических наук по специальности 1.4.3. (02.00.03) Органическая химия, профессор, заведующий кафедрой органической химии химико-фармацевтического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет»

Аксенов Николай Александрович

21.10.2024

Контактные данные:

Тел.: 8(8652)33-08-56

E-mail: naksenov@ncfu.ru

Адрес официального места работы:

355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1



ПОДПИСЬ
ДОСТОВЕРНО

Секретарь Управления
делами СКФУ

Погачева А. В.

Вход. № 05-8171
« 7 » 11 2024 г.
подпись