

## ОТЗЫВ

официального оппонента 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

Диссертационная работа Якимовой Людмилы Сергеевны посвящена получению полифункциональных производных целой серии макроциклических соединений, характеризующихся наличием полости в своем составе - каликс[4]аренам, тиакаликс[4]аренам, пиллар[5]аренам, а также гибридным органо-неорганическим структурам на основе диоксида кремния и вышеприведенных макроциклов; исследованию их разнообразных свойств, в том числе комплексообразования с низко- и высокомолекулярными соединениями, выявлению способности к самосборке с формированием разнообразных структур (псевдоротаксанов, комплексов самовключения, супрамолекулярных полимеров, твердые липидных наночастиц, мицелл, интерполиэлектролитных ассоциатов). При этом заметный акцент в плане синтеза сделан на получение водорастворимых соединений, а в плане исследования свойств - на селективное распознавание биологически значимых субстратов, в том числе биополимеров (белков и ДНК). Масштаб цели и сформулированных задач производит сильное впечатление. Диссертационная работа выполнена **в актуальной области**, связанной с разработкой подходов к получению водорастворимых полиионных макроциклических супрамолекулярных систем и исследованию их свойств. Такие макроциклические производные перспективны с точки зрения создания систем с управляемыми свойствами для решения задач биомедицинской диагностики, в том числе наноконтейнеров для адресной доставки, защиты, хранения и пролонгированного высвобождения биологически активных соединений. В диссертации акцентируется внимание на поиск и реализацию новых эффективных подходов к синтезу функционализированных макроциклов, в том числе с учетом влияния различных факторов на стереоселективность, при этом соответствующие подклассы макроциклов либо были получены впервые, и соответственно свойства их не были изучены, либо о них было мало сведений, что подчеркивает **высокую степень научной новизны**.

Диссертационная работа изложена на 333 страницах машинописного текста. Она состоит из введения, шести глав, заключения, списка сокращений и условных обозначений и списка из 420 использованных библиографических источников. Она включает 73 схемы, 100 рисунков и 21 таблицу.

Первая глава диссертации – это литературный обзор. Начинается он с исторической справки о макроциклах. Благодаря своему строению, как пишет диссертант, эти «молекулы-

«хозяева» могут связывать различные органические и неорганические биологически значимые молекулы-«гости» в своих полостях с образованием комплексов «гость-хозяин». В начале обзора рассматриваются методы получения базовых структур третьего поколения супрамолекул – каликс[4]аренов и пиллараренов, особенности их номенклатуры и строения. Несмотря на уже практически полувековую историю, интерес к таким макроциклам не ослабевает, что связано как с широкими возможностями функционализации, варьирования числа мономерных звеньев в макроциклической платформе, так и существованием различных устойчивых стереоизомерных форм. Один из главных акцентов в обзоре сделан на синтез водорастворимых мета- и пара-циклофанов, открывающих новые возможности применения макроциклов в биомедицинских приложениях. Например, амфифильные макроциклы с гидрофильной головкой и гидрофобным хвостом могут самособираться в мицеллы, везикулы, липосомы и другие агрегаты, применимые в доставке и транспортировке лекарственных препаратов, молекул ДНК, РНК, белков. В обзоре отмечается ограниченное число примеров синтеза и исследования каликс[4]аренов, замещенных по нижнему ободу алкилсульфонатными фрагментами, а примеров подобных соединений на платформе тиакаликс[4]арена не представлено в литературе. Часть обзора посвящена модификации поверхности наночастиц диоксида кремния макроциклическими соединениями и созданию органо-неорганических гибридных материалов. Приведены разнообразные подходы иммобилизации макроциклами поверхности носителя. Одним из них является предварительная активация поверхности диоксида кремния аминогруппами, глицидоксильными или хлоралкильными фрагментами с последующей функционализацией макроциклическими соединениями. Отмечается, что работ по модификации диоксида кремния производными тиакалик[4]сарена в литературе представлено ограниченное количество. Два важнейших направления открываются для применения таких материалов: технологическое и медицинское. Например, они могут использоваться в качестве адсорбентов для удаления из сточных вод вредных веществ, в том числе промышленных токсикантов – бисфенола и дистильбена. Медицинское направление связано с инкапсуляцией лекарственных препаратов. Гибридные частицы продемонстрировали большой потенциал в качестве носителя противоракового препарата доксорубицина. В обзоре отмечается, что объединение в одной молекуле нескольких макроциклических фрагментов способствует более эффективному распознаванию сложных объектов. Обзор хорошо написан, информативен, источники критически проанализированы. В заключении обзора приводится обоснование необходимости выбора для диссертационной работы отличающихся по структуре и некоторым свойствам платформ (каликс[4]арен, тиакаликс[4]арен, пиллар[5]арен и диоксид кремния).

Вторая глава посвящена получению целевых соединений с несколькими функциональными группами, обладающих заданными свойствами. Важнейшее из них это растворимость в воде. Это свойство не является самоцелью. Функционализированные водорастворимые макроциклы могут быть использованы для «упаковки» ДНК, разделения и выделения групп белков, для создания полифункциональных частиц (интерполиэлектролитных ассоциатов) и для различных биомедицинских приложений. Синтез полифункциональных макроциклов осуществлялся на трех платформах - каликс[4]ареновой, тиакаликс[4]ареновой, пиллар[5]ареновой, причем последней уделено повышенное внимание, поскольку первые представители таких соединений были получены в 2008 г, а химия пиллар[5]аренов изучена заметно меньше. Диссертантом проведена оптимизация синтеза пиллар[5]аренов с одной и десятью гидроксильными группами, при этом достигнуты 60% и 83% выходы соответственно (за две стадии), исходя из 1,4-диметоксибензола. Это позволило получать вышеупомянутые продукты в необходимых количествах для дальнейших исследований. Интересно отметить, что даже введение 10 карбоксильных групп в состав деказамещенного пиллар[5]арена не способствует его хорошей растворимости в воде, поэтому были получены его натриевые, калиевые и аммониевые соли. Диссертантом были синтезированы тетразамещенные производные каликс[4]арена, п-третбутилкаликс[4]арена и п-третбутилтиакаликс[4]арена, функционализированные по нижнему ободу пропокси- и бутоксисульфонатными фрагментами. Отмечается, что примеров, содержащих  $-SO_3^-$  фрагменты на нижнем ободу в производных тиакаликс[4]арена, в литературе представлено не было. Применение различных условий в синтезе функционализированных каликсаренов позволяет оказывать влияние на распределение стереоизомерных форм (конус, частичный конус, 1,3-альтернат). В работе исследовалось влияние природы катиона металла, силы основания, природы исходных реагентов на соотношение стереоизомерных форм тетразамещенных алкилсульфонатных производных п-трет-бутил(тиа)каликс[4]аренов и каликс[4]аренов.

Наряду с макроциклами с карбоксильными и сульфонатными фрагментами были получены производные п-трет-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих несколько аминогрупп, в результате аминолита сложноэфирных групп макроциклов. Установлена зависимость продуктов реакции от конфигурации макроцикла и природы амина. Так, в случае использования трис(2-аминоэтил)амин наряду с соединениями, где каждый заместитель в нижнем ободу макроцикла содержал две терминальные аминогруппы и третичный атом азота (образовывались в случае конфигурации 1,3-альтернат исходного макроцикла), были получены производные с дополнительным циклом в структуре продуктов (образовывались в случае стереоизомерных форм конус и частичный конус исходного макроцикла). Применение

же линейного N-(3-аминопропил)пропан-1,3-диамина привело к макроциклам целевого строения. Другой подход к синтезу полиаминных производных, реализованный диссертантом, заключался в аминоллизе сложноэфирных групп аминоспиртами, последующей реакции Михаэля с метилакрилатом и финальном аминоллизе полученных соединений этилендиамином и бис(3-аминопропил)амином. Этот подход позволяет получать разветвленные полиаминопроизводные макроциклов с выходами, близкими к количественным.

На основе пиллараренов был синтезирован широкий ряд полифункциональных макроциклов, содержащих первичные, вторичные и третичные аминогруппы, при этом отмечено, что реакции аминолиза сложных эфиров на примере пиллар[5]аренов исследованы не были. Поскольку растворимость в воде как монозамещенных макроциклов, так и деказамещенных соединений, несмотря на десять терминальных аминогрупп и наличие десяти амидных фрагментов, оказалась невысокой, то для ее увеличения были получены аммонийные соли с применением реакции Меншуткина и нейтральные сульфобетаиновые производные в результате нуклеофильного замещения с сульфонами. Диссертантом отмечается, что реакции с участием пиллар[5]аренов, в целом, протекают медленнее, чем с участием (тия)каликс[4]аренов.

Значительная часть работы посвящена исследованиям разнообразных свойств новых макроциклических соединений. Пиллар[5]арены как относительно новый класс макроциклов были исследованы в качестве молекул-«хозяев» по отношению к различным катионам и анионам. Были определены константы связывания и выявлены соединения-лидеры. Интересно отметить, что среди исследуемых соединений были выявлены те, которые связывают только дигидрофосфат анион или узкий набор анионов. При исследовании взаимодействия производных пиллар[5]арена с ароматическими сульфокислотами и их натриевыми солями было выявлено вхождение последних в полость макроцикла, что не характерно для производных каликс[4]аренов. По материалам первой главы диссертационной работы сформулированы первые четыре и восьмой пункты заключения.

Наряду с производными каликс[4]арена и пиллар[5]арена диссертант в качестве платформы для функционализации использовала диоксид кремния. Глава 3 диссертации посвящена созданию гибридных материалов - синтезу и изучению свойств поверхностно-модифицированных полифункциональными фрагментами наночастиц диоксида кремния и силесквиоксанов. Отмечаются такие достоинства диоксида кремния, как высокая удельная поверхность, что обеспечивает большее число реакционных центров для модификации, а также коммерческая доступность. Несмотря на то, что на первый взгляд это несколько другая область, эта глава и ее результаты лежат в русле исследования по теме диссертации, поскольку функционализация диоксида кремния осуществлялась производными тиакаликс[4]аренов. И

это не случайно, в диссертации отмечается, что несмотря на значительное количество работ по модификации поверхности диоксида кремния каликс[4]аренами, применение тиакаликс[4]аренов для этих целей является пионерским. Диссертант целенаправленно и системно подошла к решению задач этого этапа. Рассматривались пошаговый, блочный подход к функционализации диоксида кремния, а также непосредственный синтез силсесквиоксанов из органических макроциклических производных. Все эти три подхода создания гибридных частиц были сначала апробированы на модельных соединениях, и проанализированы размеры полученных частиц. Интересно отметить, что частицы **260** были получены всеми тремя способами. Далее был осуществлен как пошаговый, так и блочный синтез поверхностно-модифицированного производными *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена диоксида кремния. Синтез же силсесквиоксанов на основе тетразамещенных по нижнему ободу *n-трет*-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих триметоксисилильные фрагменты, был осуществлен с использованием всех трех стереоизомерных форм. Интересным результатом является обнаружение увеличения диаметра агрегатов наночастиц и увеличение процентного содержания органической части силсесквиоксанов в ряду стереоизомеров *конус - частичный конус - 1,3-альтернат*. Диссертантом были получены композитные материалы на основе полидиметилсилоксана, допированного гибридными наночастицами с различным весовым содержанием, и выявлена высокая термостабильность таких материалов. Также исследована адсорбционная способность диоксида кремния и гибридных частиц **300-303** по отношению к ряду ароматических нитросоединений. По результатам этого исследования сформулирован пятый, шестой и седьмой пункт заключения диссертации.

Глава 4 посвящена исследованию супрамолекулярных свойств синтезированных производных каликс[4]арена, тиакалик[4]сарена и пиллар[5]арена и их взаимодействию с биополимерами. Среди интересных результатов этой части работы можно отметить супрамолекулярную самосборку тетразамещенных по нижнему ободу *n-трет*-бутилтиакаликс[4]аренов с пропилсульфонатными фрагментами в присутствии нитрата серебра и отличие поведения этого макроцикла от аналогичного производного калик[4]сарена. Другим важным результатом стало выявление влияния на самоассоциацию монозамещенных пиллар[5]аренов природы и размера заместителя; для некоторых производных обнаружено встраивание заместителя в макроциклическую полость пиллар[5]арена либо своей молекулы, либо соседней, формируя супрамолекулярный олигомер. Были синтезированы твердые липидные наночастицы на основе монофункционализированных пиллар[5]аренов, которые сохранялись неизменными в течение более трех месяцев, в том числе допированные красителем. Последние исследовались на предмет взаимодействия с ДНК из тимуса теленка. Диссертантом отмечается, что варьирование природы заместителя в структуре

монозамещенного пиллар[5]арена и красителя позволило получить флуоресцентные метки различной формы, при этом инкапсулирование родаминов в твердые липидные наночастицы снизило их токсичность. Диссертантом продемонстрирована способность таких наночастиц на основе пиллар[5]аренов, а также полиаминов на основе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена к взаимодействию с биополимером – ДНК из тимуса теленка (ДНК-ТТ). По результатам исследования этой части работы сформулирован девятый пункт заключения.

Глава 5 посвящена созданию методик образования интерполиэлектrolитных ассоциатов, где в качестве стартового материала были использованы полученные диссертантом полифункциональные производные макроциклов солевого типа, синтез и свойства которых обсуждались в предыдущих разделах. Для создания таких ассоциатов были использованы пары соединений с противоположными зарядами на макроциклическом фрагменте (и соответственно на противоионах). Исследовалось взаимодействие таких частиц с биомакромолекулами. Диссертантом выявлено влияние стереоизомерной формы макроцикла на способность к взаимодействию с биополимерами. Установлена способность интерполиэлектrolитных ассоциатов на основе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена распознавать бычий сывороточный альбумин и лизоцим. По материалам главы 5 сформулирован десятый пункт заключения.

Для достижения целей диссертационной работы был привлечен широкий набор различных физико-химических методов. Так, строение новых соединений было подтверждено методами  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопии, а также данными элементного анализа, ИК спектроскопией и масс-спектрометрией. Широко использовался двумерный ЯМР. Данные этих методов активно обсуждались при установлении строения соединений с привлечением соответствующего иллюстративного материала (фрагментов спектров). Для исследования свойств соединений диссертантом применялись спектроскопия ЯМР, УФ спектроскопия, метод динамического светорассеяния, метод кругового дихроизма, просвечивающая электронная микроскопия, атомно-силовая микроскопия, дифференциальная сканирующая калориметрия и термогравиметрия. Данные, полученные с помощью этих методов, также подробно обсуждались в диссертационной работе.

По работе имеются 5 замечаний и вопросов:

1. Для придания соединению **10** растворимости в воде были получены его водорастворимые натриевые, калиевые и аммонийные соли **187-190**, при этом отмечается, что в отличие от литературных аналогов, эти соли были выделены в чистом виде со 100%-ым выходом (стр. 91-92). Однако методика синтеза (стр. 233) свидетельствует скорее об обратном, поскольку в реакцию в метаноле брали соединение **10** и 20-кратный мольный избыток основания, а последующая разработка заключалась только в удалении растворителя. В итоге

получались не чистые соединения, а их смеси с 10-кратным мольным избытком основания. В случае применения аминов в качестве основания, они могут быть удалены при высушивании (хотя об этом не написано). В случае применения гидроксида калия или натрия в качестве основания их избыток останется в массе. Так были ли выделены в чистом виде соответствующие органические соли, и если да, то как?

2. Формулировка второго пункта заключения недоработана. Первое предложение противоречит третьему в отношении стереоизомерной формы п-трет-бутилтиакалакс[4]арена. Также есть неточности в заключении раздела 2.1.3 (стр. 101), которое во многом перенесено в п. 2 заключения по диссертации. Для разъяснения этих неточностей считаю необходимым сделать следующий комментарий. Цитирую: «обнаружена конфигурационная стереоселективность»..., «которая определяется природой катиона, силой основания, размером цикла реагента и особенностями строения макроциклической платформы». На основании логического анализа из приведенных в разделе 2.2.3 данных можно сделать прямо противоположный вывод, что от этих факторов стереоселективность не зависит. Для доказательства некоего утверждения важно искать явления, которые противоречат этому утверждению, поскольку наличие даже одного примера позволяет считать утверждение неверным. В диссертации на схеме 2.3 прекрасно продемонстрировано, что размер цикла реагента и особенность строения макроциклической платформы не влияет на стереоселективность: во всех случаях формируется макроцикл в конфигурации конус. Рассмотрим зависимость стереоселективности от силы основания. Для объективности анализа будем использовать те основания, в которых катион одинаков. Это гидрид и карбонат натрия. Как уже упоминалось выше, под действием гидрида натрия формируется продукт в конфигурации конус (схема 2.2.3). А что же в присутствии карбоната натрия? В диссертации отмечается: «К сожалению, в реакции с сультонем использование карбоната натрия не привело к целевым продуктам» (стр. 95). Т.е. получается, что влияние силы основания на стереоселективность не очевидна. Теперь рассмотрим влияние природы катиона металла. Для объективности мы должны проанализировать только те реакции с основаниями или солями, которые имеют одинаковый противоион. Из ряда гидридов в диссертации был использован только гидрид натрия (исключаем из анализа эти реакции). Из ряда карбонатов были применены карбонаты натрия, калия, цезия. Цитирую: «Использование карбоната натрия не привело к целевым продуктам». «Алкилированием макроциклов **1, 2, 13** сультонями в присутствии карбоната калия ... не удалось выделить целевые продукты». Целевые продукты были получены только при использовании карбоната цезия в этом ряду. Т.е. влияние катиона на реакцию есть, но на стереоселективность влияния нет! А что же влияет на стереоселективность? Остается только один вариант из пяти рассматриваемых – природа

основания в целом. А именно использование гидрида натрия приводит к макроциклам в конфигурации конус, а использование карбоната цезия (меняем и катион, и анион) приводит (в зависимости от дополнительных факторов) к частичному конусу, конусу, 1,3-альтернату или трудноразделимой смеси. Т.е. только в случае карбоната цезия важно принимать во внимание другие факторы (природа макроцикла и алкилирующего реагента).

3. В разделе 2.3 изучались комплексообразующие свойства целевых макроциклов по отношению к разнообразным катионам и анионам с оценкой констант ассоциации, и были выявлены лидеры в соответствующих рядах. Подобные исследования ведутся уже несколько десятилетий. Однако в работе не сравнивались достижения диссертанта с достижениями других исследователей: с исследованиями в области комплексообразующих свойств каликс[4]аренов и пиллар[5]аренов сотрудниками кафедры органической химии КПФУ (а), других научных коллективов, работающих с каликс[4]аренами и пиллар[5]аренами (б), а также (в) с результатами исследований комплексообразующих свойств катионов и анионов с другими классами органических соединений. Не освящена проблематика исследования в этой области: к каким целевым показателям надо стремиться?

4. В разделе 3.4 диссертации и 2.2.3 автореферата написано о значительном увеличении термической стабильности (до 420-500°C) композитных материалов при допировании гибридными органо-неорганическими наночастицами на основе SiO<sub>2</sub>. Это значимый результат диссертации. Однако ни в этих разделах, ни в таблице 3.4 диссертации, где приведены данные по температурам разложения, ни в начале раздела Экспериментальная часть (Глава б), где приведены сведения об используемых приборах, не приведены данные о методе (методах) определения температуры разложения! Каким же методом она была определена? Подтверждены ли полученные результаты альтернативным методом?

5. В работе имеется несколько опечаток. Наибольшая концентрация их достигается в абзаце «Объём и структура работы»: число глав диссертации, количество схем, рисунков и таблиц, приведенное в этом абзаце, не совпадает с реальным.

Диссертация представляет законченную научно-исследовательскую работу, выполненную на высоком научном уровне. Отмеченные недостатки не изменяют общего положительного впечатления о диссертационной работе. Результаты исследования по теме диссертации докладывались на российских и международных научных конференциях. По материалам диссертационной работы опубликованы 39 статей в международных и отечественных научных журналах, рекомендованных ВАК РФ и включенных в международные системы цитирования Scopus, Web of Science и др. Около трети статей опубликованы в высокорейтинговых изданиях, относящихся к категории Q1/Q2. Людмила Сергеевна является автором обзора (в журнале «Успехи химии»), глав в книгах и патента на



изобретение. Автореферат, опубликованные работы и выводы отражают основное содержание диссертации.

Полученные в рамках диссертационной работы результаты, сформулированные на их основе выводы и положения, выносимые на защиту, являются **крупным научным достижением в органической химии в целом, и химии макроциклических соединений, в частности**, которое заключается в создании и реализации подхода к синтезу полифункциональных, в том числе водорастворимых макроциклических производных фенола и гидрохинона, а именно каликс[4]арена, тиакаликс[4]арена и пиллар[5]арена, и конструировании на их основе новых супрамолекулярных и наноразмерных систем, в том числе гибридных (органонеорганических) методами ковалентной и нековалентной сборки, перспективных в качестве нанонаполнителей для полимеров, адсорбентов и для биомедицинских приложений.

Считаю, что диссертационная работа отвечает требованиям ВАК Минобрнауки РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора химических наук, согласно пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а ее автор, Якимова Людмила Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

### Официальный оппонент

Ведущий научный сотрудник лаборатории  
Функциональных материалов Института органической  
и физической химии им. А. Е. Арбузова – обособленного  
структурного подразделения федерального государственного  
бюджетного учреждения науки «Федеральный  
исследовательский центр «Казанский научный  
центр Российской академии наук»,  
доктор химических наук

Калинин Алексей Александрович

31 октября 2024 г

Контактные данные

Тел. 8-904-766-36-16

Почтовый адрес: 420088, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8,

ИОФХ им. А.Е. Арбузова, ФИЦ КазНЦ РАН

Электронный адрес: kalinin@iorc.ru



Вход. № 05-8169  
« 7 » 11 2024 г.  
подпись