

ОТЗЫВ
ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

о диссертационной работе Рыжкова Алексея Игоревича на тему: «СИНТЕЗ И
ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ НОВОГО КЛАССА АМФИФИЛЬНЫХ
КАРБОСИЛАНОВЫХ ЯНУС-ДЕНДРИМЕРОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ»,
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 1.4.7. – Высокомолекулярные соединения (химические науки)

Одним из современных и актуальных направлений развития химической науки на стыке супрамолекулярной химии, физикохимии и коллоидной химии является разработка наноконтейнеров, предназначенных для инкапсуляции различных типов молекул, таких как лекарственные средства, вакцины, генетический материал и наночастицы. Благодаря своим уникальным свойствам, *дендримеры* – трехмерные макромолекулярные структуры с радиальной симметрией, имеющие глобулярное, древовидное строение и большое количество функциональных групп – подходят для широкого спектра применений в различных областях, таких как: биомедицина, доставка лекарств, тканевая инженерия, катализ, сенсорика, визуализация, гибридные материалы и солнечные элементы. В частности, значительный интерес вызывает класс так называемых *Янус-дендримеров* – дендритных макромолекул, обладающих асимметричным строением, сочетающим гидрофильные и гидрофобные сегменты в одной структуре. Такие соединения проявляют выраженные амфифильные свойства и способность к самоорганизации, с образованием структур различной морфологии что делает их перспективными кандидатами для создания наноконтейнеров. В частности, они могут применяться для создания *дендримеросом* — наноструктур, формирующиеся в результате самосборки молекул дендронов или дендримеров. Такие структуры полезны в области развития направленного транспорта лекарственных препаратов. Они могут быть хозяевами для молекул-гостей, которые транспортируются как системы доставки лекарств, генов, контрастных веществ и других соединений.

Благодаря своим уникальным свойствам, таким как высокая стабильность, способность к самоорганизации, узкое распределение по размерам, дендримеросомы стали объектом интенсивных исследований в ряде научных коллективов. Кроме того, возможность простой функционализации поверхности дендримеросом и варьирование их размеров позволяют использовать их для изучения и моделирования органелл клеток, прививать к поверхности бактерий. В этой связи, *актуальной* можно назвать представленную на рассмотрение работу Рыжкова А.И., посвященную созданию и изучению свойств нового класса амфифильных карбосилановых Янус-дендримеров.

Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, результатов и их обсуждений, выводов, списка литературы и приложения. Работа изложена на 250 страницах печатного текста, содержит 233 рисунка, 2 таблицы и 186 ссылок на источники литературы.

Обзор литературы содержит разделы, посвященные рассмотрению основных методов синтеза, особенностей самоорганизации, методов исследования и областей применения Янус-дендримеров. В начале автор рассматривает классификацию и методы синтеза Янус-дендримеров. Затем обсуждает проблемы самоорганизации и методов анализа Янус-дендримеров. Существенный объем обзора занимает обсуждение областей применения Янус-дендримеров, таких как использование их в качестве стабилизирующих агентов, имитаторов биологических мембран, наноносителей, усилители белкового связывания, векторов для доставки генов и МРТ-отслеживаемых зондов. При анализе литературы автор делает справедливый вывод о том, что в последние годы исследовательский фокус сместился в сторону синтеза биосовместимых и биоразлагаемых дендримерных полимерных наноструктур. Обзор написан хорошим языком, легко читается, ориентирован на читателя – например, очень полезен рис. 1.1.

На основании проведенного обзора литературы и базируясь на разработках лаборатории, в которой работал автор, была сформулирована следующая **цель работы**: разработка эффективных синтетических подходов к получению амфифильных карбосилановых Янус-дендримеров заданной архитектуры, а также изучение их самосборки в растворах с формированием упорядоченных наноструктур, дендримеросом, для использования в качестве систем доставки.

Для достижения поставленной цели были реализованы следующие **задачи**:

- Разработать синтетический подход к получению гидрофильных и гидрофобных монодендронов, обеспечивающий структурную вариативность и возможность масштабируемого получения соединений на основе доступного исходного сырья.
- Синтезировать ряд гидрофильных и гидрофобных монодендронов различных генераций; подтвердить строение и индивидуальность полученных продуктов современными методами анализа.
- Получить Янус-дендримеры с контролируемой архитектурой из синтезированных гидрофильных и гидрофобных монодендронов.
- Исследовать процессы самоорганизации Янус-дендримеров в водном растворе и получить на их основе наночастицы; охарактеризовать физико-химические свойства полученных структур с использованием методов динамического светорассеяния, электронной микроскопии и других аналитических методов.

В разделе **Экспериментальная часть** подробно описан синтез карбосилановых и карбосилан-силоксановых монодендронов на основе лимонена, синтез различных функциональных производных монодендронов на основе лимонена, синтез аллил-функциональных карбосилановых монодендронов, синтез гидрофильных монодендронов, синтез Янус-дендримеров и получение дендримеросом на их основе. В ходе выполнения работы автором исследования были использованы следующие основные инструментальные методы анализа: гель-проникающая хроматография, газо-

жидкостная хроматография, спектроскопия ядерного магнитного резонанса, масс-спектрометрия с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией, флуоресцентная спектроскопия, динамическое рассеяние света, электрофоретическое рассеяние света, статическое рассеяние света, атомно-силовая микроскопия. Таким образом, степень достоверности полученных экспериментальных и теоретических результатов не вызывает сомнений.

Собственные результаты автора и их обсуждение можно найти в разделе **Обсуждение результатов**. После прочтения этого раздела можно сформулировать основные достижения в плане **научной новизны** и **практической значимости** исследования, а также сформулировать утверждение о том, что *цель работы достигнута*, а сопутствующие ей *задачи выполнены*.

Действительно, Рыжковым А.И. разработан общий синтетический подход для получения карбосилановых гидрофильных и гидрофобных монодендронов дивергентным способом, а также их соединения друг с другом посредством медь-катализируемой реакции азид-алкинового циклоприсоединения с образованием целевых Янус-дендримеров. На основе природного вещества – лимонена - впервые получены карбосилановые монодендроны с аллильной оболочкой нулевой, первой и второй генерации. Это позволило впоследствии использовать периферические двойные связи для дальнейшей функционализации молекул.

Показана возможность широкой функционализации полученных монодендронов на основе лимонена, как в фокальной точке, с образованием эпоксидной, гидроксильной и пропаргилатных групп, так и в периферии, с образованием карбосилановых и карбосилан-силоксановых гидрофобных монодендронов.

Посредством реакции азид-алкинового циклоприсоединения получен ряд амфифильных карбосилановых Янус-дендримеров; показано, что

синтезированные амфифильные Янус-дендримеры способны к самоорганизации в надмолекулярные структуры (частицы) в водной среде; при этом 4 нанообъекта оказались стабильными в этой среде, как минимум, в течение 6 месяцев.

Особо хотелось бы отметить выбор лимонена – доступного природного хирального соединения, имеющего две разные по реакционной способности двойные связи. Действительно, одну из двойных связей автор подвергает селективному гидросилилированию, после чего появляется возможность богато декорировать одну часть молекулы. Вторую двойную связь можно ввести в реакцию эпоксидирования с последующим раскрытием эпоксиды подходящим реагентом. Если этот реагент содержит тройную связь, то далее становится возможным проведение реакции азид-алкинового циклоприсоединения с соответствующим азидом, что ведет к практически неисчерпаемому набору новых структур.

Также хотел бы отметить тщательное и аккуратное изображение спектров ПМР с нумерацией атомов, что очень помогает читателю.

Завершается работа **Заключением**, в котором суммированы и обобщены полученные автором результаты в виде **выводов** из проделанной работы.

Также следует отметить наличие **Приложения**, в котором собраны существенные для понимания и оценки работы спектральные данные по полученным новым соединениям

По материалам диссертационной работы опубликовано 13 научных работ, в том числе 2 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, и 11 тезисов докладов на конференциях международного и всероссийского уровня. Таким образом, можно заключить, что работа Рыжкова А.И. прошла многоэтапную апробацию на разных уровнях, следовательно, представленные в диссертации результаты являются объективными и обоснованными.

Положения, выносимые на защиту, полностью отвечают полученным результатам и выводам.

При чтении диссертации и автореферата возникли некоторые **вопросы и замечания**, которые не являются принципиальными, а, скорее, могут стать основой для плодотворной дискуссии:

- *Общие положения* – можно ли сформулировать, где проходит граница (с точки зрения самоорганизации и проявления каких-либо свойств) между Янус-дендримером (см., например, структуру 4а на рис. 1.14) и традиционной амфифильной молекулой (например, фосфолипидом)?
- *Обзор литературы, рис. 1.7. и текст под ним* – имело бы смысл привести числовые значения размеров обсуждаемых частиц;
- *Обзор литературы, стр. 27* – автор пишет «Было показано, что Янус-дендримеры адсорбируются на поверхности индометацина за счет гидрофобных взаимодействий...» - что имеется в виду: поверхность одной молекулы (тогда имеет смысл говорить об адсорбции индометацина на дендримере) или поверхность наночастиц, образованных лекарством (в таком случае роль играет размер и форма частиц)?
- *Экспериментальная часть, введение* – почему толуол, гексан и эфирные растворители не сушили с помощью натрия? Как и от чего можно «очистить» этанол и дихлорметан с помощью дистилляции на ротаторном испарителе?
- *Обсуждение результатов, синтез эпоксидов* – конечно, многие спектры ПМР нельзя назвать сильно информативными, но в совокупности с другими методами определения структуры (ГПХ, спектры ЯМР на ядрах ^{13}C и ^{29}Si) можно заявить, что все полученные вещества индивидуальны;
- *Обсуждение результатов, рис. 3.70 и обсуждение* – на основании каких данных автор относит сигналы в спектре ПМР к одному и второму изомеру?

- *Редакторские и стилистические*: фамилии иностранных авторов надо приводить в едином стиле; «лиандов» (стр. 55); несколько пропущенных по тексту запятых; «пропаргиловая» кислота – она *протиоловая*;
- *Рекомендации* – на вкус оппонента выводы 7 и 8 излишне детальны, возможно было бы их подсократить; совершенно точно надо направить усилия на изучение возможности нагрузки новых дендримеросом полезными молекулами, прежде всего, лекарственными.

Несмотря на приведенные замечания и вопросы, оппонент считает, что работа выполнена большая, и она по своим базовым результатам может быть принята как работа, соответствующая уровню диссертации на соискание ученой степени кандидата наук. Характеризуя диссертацию в целом, можно сказать, что в рецензируемой научно-квалификационной работе на основании выполненных автором исследований разработаны положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области синтеза и исследования свойств Янус-дендримеров. Полученные знания могут быть использованы для создания новых классов самоорганизующихся наноструктур с заданными геометрическими параметрами и функциональными характеристиками.

Автореферат и публикации полностью соответствуют диссертации.

Работа соответствует паспорту заявленной научной специальности 1.4.7. – Высокомолекулярные соединения по областям исследований №№ 2 (Разработка новых и усовершенствование существующих методов синтеза полимеров и полимерных форм), 3 (Основные признаки и физические свойства линейных, разветвленных, в том числе сверхразветвленных, и сетчатых полимеров. Надмолекулярная структура и структурная модификация полимеров), 9 (Целенаправленная разработка полимерных материалов с новыми функциями и интеллектуальных структур с их применением).

Диссертационная работа Рыжкова А.И. «Синтез и исследование свойств нового класса амфифильных карбосилановых Янус-дендримеров с

использованием природных соединений» по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полностью отвечает требованиям п.п. 9-14 Положения ВАК «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 в действующей редакции, а ее автор, Рыжков Алексей Игоревич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата наук по специальности 1.4.7 – Высокомолекулярные соединения, химические науки.

Официальный оппонент

Сергей Зурабович Вацадзе



Доктор химических наук (1.4.3. Органическая химия)
Профессор (1.4.3. Органическая химия)
Профессор РАН
ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского
Российской академии наук» (ИОХ РАН),
заведующий Лабораторией супрамолекулярной химии (№2)

119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47

тел: +7(903)748-78-92

e-mail: vatsadze@ioc.ac.ru

Web-site: <https://zioc.ru>

08.08.2025 г.

Подпись Вацадзе С.З. заверяю:

Врио ученого секретаря ИОХ РАН,

К.Х.Н.



Мелехина В.Г.