

## ОТЗЫВ

Официального оппонента на диссертационную работу Козиной Нины Дмитриевны на тему: «Звездообразные термочувствительные миктолучевые полиалкиленимины», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения (химические науки)

Как известно, свойства полимеров наряду с составом определяются и их топологической структурой. Разработка функциональных полимерных материалов для некоторых важных областей использования требует создания структурно сложных полимеров с точно контролируемой топологической структурой. Среди различных топологических структур звездообразные полимеры привлекают значительное внимание так как проявляют уникальные физические свойства, которыми не обладают их линейные аналоги. Прививка к единому центру ветвления требует многофункционального иницирующего ядра, которое наращивает линейные полимерные ветви посредством реакций полимеризации. Напротив, применение подхода “прививка на” подразумевает наличие мультифункционального терминирующего агента для обрыва растущих линейных полимерных цепей. Разработка новых стратегий синтеза позволяет получать различные миктолучевые звездообразные полимеры с определенным количеством и особенностями химического строения полимерных ветвей, оказывающих влияние на их поведение в селективных растворителях, в расплаве, в массе или на границе раздела фаз.

В настоящее время с точки зрения достижения таких необходимых для контролируемой доставки лекарственных препаратов в пораженный орган свойств как биосовместимость, способность к образованию комплексов с низкомолекулярными соединениями и термочувствительность в водных растворах, представляют перспективу поли(2-алкил-2-оксазолин)ы и поли-(2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазин)ы. Тем не менее, проводимые в этом направлении работы разрознены и практически отсутствуют сведения о систематических исследованиях зависимостей физико-химических свойств звездообразных поли-N-ацетилалкилениминов от их молекулярной массы, химического строения полимерных лучей и конфигурации центра ветвления.

Таким образом диссертационная работа Козиной Нины Дмитриевны, направленная на синтез и установление фундаментальной взаимосвязи химической структуры и свойств новых звездообразных поли(2-алкил-2-оксазолин)ов и поли(2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазин)ов с функциональным макроциклическим центром ветвления, заданными молекулярно-массовыми и структурными характеристиками лучей различной природы является **актуальным направлением** в области высокомолекулярных соединений.

**Содержание и структура** диссертации построены традиционно и отвечают современным требованиям. В работе присутствуют следующие главы: введение, литературный обзор, экспериментальная часть, обсуждение

результатов, основные результаты и выводы, а также список литературных источников.

**В первой главе** «Литературный обзор» автором на основе 190 оригинальных публикаций (научной и патентной литературы) проведен анализ и обобщение литературных данных в области синтеза, исследования и использования миктолучевых полимеров. Приведены ссылки на обзорные статьи последних лет, подтверждающие актуальность создания звездообразных, в том числе миктолучевых полимеров на основе поли(2-оксазолина) в качестве термочувствительных полимерных гелей и материалов для применения в доставке лекарств. Сделано заключение о практическом отсутствии сведений о синтезе звездообразных миктолучевых поли-2-алкил-2-оксазолинов и поли-2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазинов.

Наряду с рассмотрением и классификацией основных подходов к синтезу звездообразных полимеров, содержащих лучи разной химической структуры, проведён подробный анализ синтеза и исследования звездообразных поли-2-алкил-2-оксазолинов и поли-2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазинов миктоструктуры с центром ветвления циклофанового, в частности каликсаренового, типа ветвления, а также их открытоцепных аналогов.

Показано, что «прививка на», сопровождающаяся обрывом «живых» цепей полиоксазолинов на разветвленных полиаминах дендримерного типа позволяет получать звездообразные поли-2-алкил-2-оксазолины и контролировать структуру получаемых звездообразных полимеров, так как лучи и ядро синтезируются и характеризуются отдельно друг от друга. Перспективным является также проведение взаимодействия концевых групп олигомеров с функциональными группами центрального элемента будущей сферической щетки.

В литературном обзоре указано на важность исследований, направленных на определение температурного интервала, в котором могут проявляться термочувствительные свойства полимеров, установление возможности регулировать температуру фазовых переходов полимеров с различающимся гидрофобно-гидрофильным балансом. С точки зрения практического применения подробно рассмотрено комплексообразование поли-2-алкил-2-оксазолинов с гидрофобными низкомолекулярными соединениями.

**Вторая глава** «Экспериментальная часть». Содержание этой главы включает объекты исследования и способы их синтеза, характеристику используемых при этом материалов, методики синтеза новых звездообразных сферических щеток микто-структуры, содержащих лучи поли-2-алкил-2-оксазолинов, поли-2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазинов и полиэтиленоксида с центром ветвления каликс[*n*]аренового типа. Подробно описаны методы исследования строения полученных полимерных материалов. Для проведения исследований были привлечены такие современные методы как  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектроскопия, абсорбционная спектроскопия в видимом и ультрафиолетовом диапазоне спектра, а также методы количественного элементного анализа.

Анализ молекулярно-массовых характеристик звездообразных полимеров проводили методами статического и динамического светорассеяния, диффузии и седиментации. Для определения молекулярно-массовых характеристик полимерных лучей синтезированных звездообразных полимеров использовали метод ГПХ. Термочувствительные свойства синтезированных звездообразных поли(2-алкил-2-оксазолин)ов изучали с применением метода турбидиметрии и статического светорассеяния. Определение критической концентрации мицеллообразования синтезированных полимеров в водных растворах проводили методом солубилизации гидрофобного красителя с применением абсорбционной спектроскопии.

**Третья глава «Результаты и обсуждение».** Разработан метод синтеза новых звездообразных сферических щеток миктоструктуры, содержащих лучи поли-2-алкил-2-оксазолинов, поли-2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазинов и полиэтиленоксида с центром ветвления каликс[n]аренового типа. С использованием широкого ряда инструментальных методов исследования было установлено, что ацил и сульфонилгидразиды могут быть использованы для функционализации поли-2-алкил-2-оксазолинов и поли-2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазинов;

К преимуществам выполненного исследования и нового подхода к синтезу звездообразных сферических щеток миктоструктуры, содержащих лучи поли-2-алкил-2-оксазолинов, поли-2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазинов и полиэтиленоксида с центром ветвления каликс[n]аренового типа можно отнести возможность использования термочувствительных свойств в водных растворах и образования водорастворимых полимерных комплексов с гидрофобными органическими соединениями, в том числе с компонентами нефти, что позволяет рассматривать возможность их практического применения для очистки природных объектов от загрязнения нефтепродуктами.

В рассматриваемой работе были также определены оптимальные условия синтеза не описанных в литературных источниках звездообразных поли-2-алкил-2-оксазолинов и поли-5,6-дигидро-4Н-оксазинов с каликс[n]ареновыми и гексааза[2<sub>6</sub>]ортопарациклофановыми центрами ветвления подходом «прививка на» с использованием гидразидов тетра(окта)кис(карбоксиметокси)каликс[4,8]арена, а также структурно-аналогичных сульфонилгидразидов.

Важным результатом диссертационной работы является то, что полученные звездообразные полимеры образуют устойчивые комплексы с низкомолекулярными гидрофобными органическими соединениями и ионами переходных металлов.

В ходе выполнения работы было установлено, что температура фазового перехода полиоксазолинов коррелирует с коэффициентом гидрофобности полимеров и в меньшей степени зависит от архитектуры макромолекулы.

В третьей главе диссертационной работы, кроме того, с целью установления закономерностей изменения термочувствительных и комплексобразующих свойств звездообразных поли-2-алкил-2-оксазолинов и поли-2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазинов выполнен синтез полимеров с различной конфигурацией каликс[8]аренового центра ветвления, к которому поли-2-алкил-2-оксазолиновые и поли-2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазиновые лучи прикреплены в верхнем или нижнем кольцевом ободу.

**Достоверность полученных результатов** обеспечена глубоким анализом полученных данных и обширным набором использованных физико-химических методов анализа. При проведении исследований Козина Нина Дмитриевна использовала современные физико-химические методы анализа.

Анализ содержания и объема рассматриваемой диссертационной работы позволяет заключить, что комплекс полученных результатов имеет фундаментальный характер и обеспечивает **научную новизну** работы:

- впервые осуществлен синтез звездообразных поли-2-алкил-2-оксазолинов и поли-2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазинов методом «прививка на» с использованием в качестве обрывателей гидразидов тетра(окта)кис(карбоксиметокси)каликс[4,8]арена, а также гексааза[2<sub>6</sub>]ортопарациклофана (по ИЮПАК номенклатуре - 1,4,11,14,21,24-гексааза-(2,3:12,13:22,23)-трибутено-(6,9:16,19:26,29)-триэтно-2Н,3Н,12Н,22Н,23Н -(30)-аннулен) ;

- синтезированы новые обрыватели гидразидного типа на основе каликс[4]- и каликс[8]аренов с терминирующими группами, введенными как в нижний, так и в верхний кольцевой обод макроцикла;

- впервые, при использовании звездообразных полиоксазолинов с каликсареновым центральным ядром, функционализированных гидразидными группами по противоположному ободу макроцикла, синтезированы сферические полимерные щетки со смешанной структурой привитых цепей, содержащих лучи поли-2-алкил-2-оксазолина, поли-2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазина и полиэтиленоксида;

- получены углубленные представления о взаимосвязи между химическим строением лучей, конфигурацией макроциклического центра ветвления, молекулярно-массовыми характеристиками звездообразных поли-2-алкил-2-оксазолинов и физико-химическими свойствами их водных растворов.

**Практическая ценность работы** состоит в том, что разработанные новые подходы к получению звездообразных термочувствительных сферических щеток заданной структуры с макроциклическими каликс[4]- и каликс[8]ареновыми центрами ветвления существенно расширяют синтетический потенциал химии поли-2-алкил-2-оксазолинов и поли-2-алкил-5,6-дигидро-4Н-оксазинов. Показано, что синтезированные звездообразные полимеры проявляют термочувствительные свойства в водных растворах и могут образовывать устойчивые водорастворимые полимерные комплексы с низкомолекулярными гидрофобными органическими соединениями и ионами

переходных металлов, что представляет перспективу создания систем доставки лекарственных препаратов, контрастных препаратов для магнитно-резонансной томографии, а также для очистки природных объектов от загрязнения нефтепродуктами.

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 14 научных публикациях в отечественных и зарубежных журналах, в том числе 13 статьях, индексируемых в системе Web of Science и Scopus, 21 тезисах докладов, представленных на российских и международных научных конференциях.

Автореферат и научные публикации достаточно полно отражают содержание диссертации.

Содержание диссертации соответствует паспорту специальности паспорту специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения, а именно п. 2, 3, 4, 7, 9 области исследований.

При прочтении диссертации возникли следующие замечания и дискуссионные вопросы:

1. Молекулярно-массовые характеристики полученных звездообразных полимеров были определены с использованием гель-проникающей хроматографии на линейных стандартах. Была ли проведена оценка корректности используемой методики для определения ММР звездообразных полимеров на каких-либо модельных системах?

2. В Таблице 3.1. описывается влияние соотношения олигооксазолин/гидразид на число лучей звездообразных поли-2-этил-2-оксазолинов. В условиях реакции в соотношении олигооксазолин/гидразид изменяется избыток гидразида, но в комментариях к таблице утверждается, что напротив, избыток растущих цепей приводит к их количественному терминированию. Это обстоятельство затрудняет интерпретацию результатов исследования.

3. В разделе 2.5.4 Экспериментальной части описано определение коэффициента распределения полимера в системе н-октанол-вода. При этом, не обозначены цели проведения такого исследования, соответствие методики какой-либо стандартизации или описанию в научной литературе.

4. В описательной части работы встречается понятие обрыватель, подразумевающее агент обрыва цепи. Неудачным выражением с моей точки зрения является также «Обрыв полимеризации».

5. В разделе 2.5.6.1.1. дано описание определения критической концентрации мицеллообразования со ссылкой 165 на описание методики. Однако библиографические данные под номером 165 соответствуют обзорной статье по медь-опосредованной живой радикальной полимеризации и в этом обширном обзоре было сложно найти соответствующую методику.

Высказанные замечания не являются принципиальными и не влияют на общую положительную оценку диссертации. На основании выполненных автором исследований решена важная **научная и практическая задача**: разработка новых подходов к синтезу звездообразных термочувствительных

