

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Ларионова Радика Анатольевича «Термические и супрамолекулярные свойства олигопептидов: Gly-Gly, Ile-Ala, Ala-Ile, Leu-Val, Leu-Phe, Phe-Leu, Leu-Leu-Leu», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4.

### Физическая химия

Низкомолекулярные медицинские препараты были основой фармацевтической промышленности почти столетие. Интерес к таким молекулам был обусловлен рядом преимуществ, которыми они обладают: большинство из них можно вводить перорально, они могут проникать через клеточные мембраны для достижения внутриклеточных мишеней, такие соединения могут быть легко модифицированы для улучшения их терапевтических свойств.

Перспективным классом соединений для применения в качестве низкомолекулярных лекарственных препаратов считаются циклические дипептиды или производные 2,5-дикетопиперазинов (ДКП). Эти соединения обладают широким спектром биологической активности, включающей антибактериальную, противораковую, нейропротекторную. Молекулы циклических дипептидов способны проходить через гематоэнцефалический барьер, что открывает широкие возможности для применения их при лечении нейродегенеративных заболеваний, например, болезни Паркинсона. В связи с этим, *актуальной* является задача разработки простых и экономически выгодных способов получения данных веществ.

Соединения этого класса могут быть выделены из живых организмов, но большую часть ДКП получают в результате химического синтеза в растворах из различных прекурсоров, в результате микроволнового нагрева линейных дипептидов в водных растворах или синтеза на поверхности твёрдой фазы (смолы). Вместе с тем следует отметить, что

вышеперечисленные методы обладают рядом недостатков. Как правило, это сложные многостадийные процессы, в ходе которых возможна рацемизация продуктов, для проведения этих реакций необходимо использование растворителей и защитных групп, также требуется очистка конечного продукта. Альтернативным способом получения циклических дипептидов является внутримолекулярная циклизация линейных дипептидов в твёрдой фазе при нагревании. Такой метод позволяет получать циклические дипептиды в одну стадию без образования побочных продуктов. Несмотря на преимущества твердофазного метода, к настоящему времени в литературе имеется весьма ограниченное количество публикаций на эту тему.

Интерес к короткоцепным линейным и циклическим олигопептидам также обусловлен их способностью к самосборке, с образованием упорядоченных биосовместимых наноструктур. Подобные структуры находят применение при решении задач оптики, энергетики, биомедицины. Нередко для получения наноструктур на основе линейных олигопептидов применяется термическая обработка, однако нагрев помимо самоорганизации может привести к протеканию химической реакции, в результате которой образуются циклические дипептиды с иными свойствами. Следовательно изучение термических свойств линейных олигопептидов является *актуальной* задачей.

В литературе описана способность олигопептидов формировать пористые кристаллы, которые, например, можно использовать для хранения летучих анестетиков. При этом, относительно недавно были обнаружены необычные свойства кристаллов дипептидов, отличающие их от классических цеолитов. Тем не менее, такие свойства этих кристаллов остаются к настоящему времени малоизученными.

***Наиболее научно-значимые и новые результаты работы:***

– Для ряда линейных дипептидов впервые экспериментально обнаружено, что их нагрев приводит к протеканию твердофазной реакции их циклизации с образованием производных 2,5-дикетопиперазинов.

– Установлено влияние показателя молекулярной рефракции боковых заместителей на температуру начала реакции циклизации дипептидов в твердой фазе.

– В ходе проведенного кинетического анализа твердофазных реакций циклизации дипептидов была выявлена взаимосвязь между значениями энергии активации этих реакций и размером молекул в ряду алифатических дипептидов. Показано, что эти реакции описываются автокаталитическим уравнением.

– При помощи метода ИК-Фурье спектроскопии было обнаружено, что в качестве лимитирующей стадии твердофазной циклизации изученных дипептидов может выступать переход из цвиттер-ионной формы в молекулярную, уточнена роль воды как катализатора, которая может участвовать в переносе протона от аммонийной к карбоксилатной группе.

– Выявлены особенности самосборки линейных и циклических дипептидов, а именно, в зависимости от типа используемого растворителя на основе циклических дипептидов могут быть получены разнообразные структуры, в отличие от линейных аналогов, формирующих аморфную пленку.

– Обнаруженная способность лейцил-лейцил-лейцина «запоминать» ранее связанный бензол, проявляющаяся в виде последовательных тепловых эффектов после ухода «гостя».

Полученные в работе Ларионова результаты, несомненно, обладают *теоретической и практической значимостью* и позволят продвинуться как в понимании механизмов твердофазных реакций с участием молекул в цвиттер-ионной форме, так и в масштабировании процессов синтеза биологически активных циклических дипептидов. Проведенное исследование супрамолекулярных свойств олигопептидов позволит продвинуться в создании упорядоченных наноструктур на их основе с практически значимыми свойствами, а обнаруженная способность трипептида запоминать

ранее связанное органическое соединение может быть использована для количественной оценки содержания бензола с другими растворителями.

Диссертационная работа имеет классическую структуру и состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, обсуждения результатов, заключения, списка сокращений, списка использованных источников, содержащего 156 ссылок, и приложения. Работа изложена на 146 страницах и включает 12 таблиц и 75 рисунков.

В литературном обзоре соискатель описывает свойства линейных и циклических дипептидов. Подробно освещаются существующие на сегодняшний день методы получения циклических дипептидов, рассматриваются имеющиеся в литературе публикации, посвященные описанию механизмов циклизации линейных дипептидов. Соискателем затронуты темы самосборки и самоорганизации олигопептидов, взаимодействия, реализующиеся в этих процессах. В обзоре также приводятся примеры применения материалов, полученных в результате самосборки олигопептидов.

Ларионовым Р.А. был проделан большой объём экспериментальной работы. В рамках исследования были использованы современные методы: ЯМР, КД- и ИК-спектроскопия, разнообразные масс-спектрометрические методы, атомно-силовая микроскопия и методы термического анализа.

*Достоверность* полученных в работе результатов обуславливается применением современного научного оборудования и методов исследования и не вызывает сомнений.

Работа прошла *хорошую апробацию*, что подтверждается публикацией 6 статей по теме диссертационного исследования в ведущих российских и международных журналах, а также участием соискателя на конференциях различного уровня.

Диссертационная работа Ларионова Р.А. производит благоприятное впечатление. Принципиальных недостатков, затрагивающих сущность

диссертации не обнаружено. Однако по работе имеются следующие замечания:

1. Определялся ли выход продуктов при циклизации? Были ли попытки использовать другие растворители для анализа методом ЯМР спектроскопии кроме ДМСО для определения побочных продуктов? (стр. 78).
2. Почему для измерений методом люминесцентной спектроскопии использовали обычное стекло, а не кварцевое, прозрачное во всей УФ и видимой области спектра? Помимо этого, при снятии спектров люминесценции, когда образец находится под углом 45 градусов возможно попадание возбуждающего луча в детектор, как при этом учитывали возникающую погрешности прибора? (стр. 70).
3. Представленная работа в основном посвящена получению и описанию свойств дипептидов. Почему автором в обсуждении результатов кроме дипептидов описываются клатраты трилейцина? В чем связь между этими соединениями? (стр. 112).
4. Чем обусловлен выбор для изучения сорбционных свойств лейцил-лейцил-лейцина (LLL) в качестве органических растворителей именно бензола и  $CCl_4$ ? (стр. 113)
5. При изучении сорбционных свойств трилейцина по отношению к бензолу при  $P/P_0 = 1$  методом парофазного газохроматографического анализа было получено значение величины сорбции  $A$  равное 0,6 моль бензола на 1 моль LLL (рис. 115), в то время как методом термического анализа всего 0,11 моль (стр. 114) и методом ЯМР 0,07 моль (стр. 117). В чем причина такого расхождения результатов?
6. Помимо методов неизотермической кинетики, было бы неплохо дополнить исследования изотермическим экспериментом, т.е. изучением реакции при единственной температуре.
7. В тексте диссертации встречаются опечатки и неточности: на графике рисунок 3,а отсутствует шкала температуры (стр. 20); названия абзацев на стр. 37, 55, 65, 106 и их начало находятся на разных страницах; сокращение на рисунке 6 не расшифровано  $PG=Voc$  (стр. 28); в заголовке пункта 1.7.1 опечатка в слове «взаимодействия» (стр. 42).

Обобщая вышеизложенное, диссертационная работа Ларионова Радика Анатольевича «Термические и супрамолекулярные свойства олигопептидов: Gly-Gly, Ile-Ala, Ala-Ile, Leu-Val, Leu-Phe, Phe-Leu, Leu-Leu-Leu», по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости

полученных результатов соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. в действующей редакции, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, а ее автор, Ларионов Радик Анатольевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Отзыв официального оппонента подготовил:

доцент, заведующий кафедрой технологии косметических средств федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет»

доктор химических наук (02.00.04 Физическая химия)

Князев Андрей Александрович

420015, г. Казань, ул. К. Маркса, д. 68

Телефон: +79503169810

Email: KnyazevAA@corp.knrtu.ru