

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Храмцовой Екатерины Андреевны «Фотоиндуцированные процессы переноса заряда в хиральных системах», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.04 – физическая химия.

В диссертационной работе Екатерины Андреевны Храмцовой исследованы фотохимические процессы с участием диастереоизомеров напроксена (являющегося нестероидным противовоспалительным препаратом) и его конъюгатов с хиральным донором (S)-N-метилпирролидином (S)-Pyr, связанных различными мостиками. Работа представляет собой яркий пример успешного международного сотрудничества. Так синтез исследованных соединений был проведен в лаборатории проф. М. А. Миранды Политехнического Университета Валенсии, в лаборатории которой ранее напроксен и его диады детально исследовались оптическими методами. Применение методов химической поляризации ядер и время разрешенной спектроскопии позволило Екатерине Андреевне с соавторами детально исследовать процессов производящих при фотолизе в диадах с участием напроксена.

Актуальность исследования обусловлена, прежде всего, тем что хиральные лекарства представляют в настоящее время большую часть используемых в мире препаратов (аторвастатин, нестероидные противовоспалительные препараты, эзомепразол, производные нифедипина и др.). Понимание механизмов их действия и различия в лекарственном воздействии энантиомеров является очень важным для разработки новых лекарственных средств. В диссертации сделана попытка установления корреляции между характеристиками фотоиндуцированного модельного процесса (квантовыми выходами, скоростями частичного и полного переноса заряда) и биологической активностью энантиомеров известного лекарства напроксена.

Новизна полученных результатов не вызывает сомнений и заключается в доказательстве предполагавшегося ранее существования стадий с частичным и полным переносом заряда в фотоиндуцированном взаимодействии между (R)-/(S)-NPX и хиральным донором (S)-Pyr в диастереомерах трёх диад. Автором обнаружено различие в квантовых выходах флуоресценции локального возбужденного состояния (R)- и (S)-NPX и эксиплексов в исследованных диадах, а также показана стереодифференциация от строения мостика диады и полярности среды методами химической поляризации ядер и флуоресцентной спектроскопии. Впервые показано, что основным фактором, определяющим изменения в квантовых выходах флуоресценции эксиплексов оптических изомеров, являются процессы с переносом заряда.

Практическая значимость работы заключается в том, что применение полученных в диссертации знаний о разнице в формировании эксиплексов и бирадикал цвиттер-ионов для различных энантиомеров напроксена важно для понимания их лекарственного действия и в дальнейшем для направленного изменения в свойствах лекарств, созданных на основе нестероидных противовоспалительных препаратов.

Диссертация состоит из введения, пяти глав, списка используемых сокращений, формулировки основных результатов и выводов и списка литературы. Полный объем

диссертации составляет 103 страницы с 68 рисунками и 6 таблицами. Список литературы содержит 100 наименований»

- *Во введении* кратко отмечается актуальность работы, степень разработанность темы исследования, сформулирована цель работы, задачи, которые решались автором для достижения поставленной цели, научная новизна и теоретическая и практическая значимость, методы исследования, сформулированы положения выносимые на защиту, а также перечислены научные конференции на которых были доложены результаты работы и личный вклад автора.

- *В первой главе* приведен обширный (36 страниц) литературный обзор, посвященный реакционной способности и молекулярной динамике хиральных лекарств в живых организмах и модельных связанных системах. Приведены многочисленные примеры различий в лечебных свойствах энантиомеров. Подробно рассмотрены имеющиеся в литературе данные о механизме действия нестероидного противовоспалительного препарата напроксена, который является объектом исследования данной диссертации. Рассмотрены причины проявления различия действия хиральных лекарств. Кроме того в обзоре рассмотрены результаты исследования природы стереоселективности хиральных лекарств на модельных системах физико-химическими методами.

- *Во второй главе* описаны объекты исследования и экспериментальные методы (метод химической поляризации ядер (ХПЯ) и времяразрешенной флуоресцентной спектроскопии).

- *В третьей главе* диссертации приведены результаты исследования фотолиза (S)- и (R)-изомеров напроксена (NPX) ковалентно связанных линкерами различного строения с (S)-N- метилпирролидином ((S)-Pyr) методом ХПЯ. Автору удалось зарегистрировать поляризацию на метильных, метиленовых и метиновых протонах пирролидинового фрагмента диады. На основании анализа знаков и величин ХПЯ автором сделан вывод о том, что ХПЯ формируется в акте обратимого переноса электрона в промежуточном бирадикале цвиттер-ионе, который образуется в акте внутримолекулярного переноса электрона. На основании исследования зависимости интенсивности ХПЯ от диэлектрической константы растворителя и существенном отличие такой зависимости от аналогичных зависимостей ХПЯ для ион-радикальных реакций был сделан вывод о наличии короткоживущего эксиплекса и его определяющем влиянии на ход этой зависимости. Недостатком этой главы является краткая дискуссия и отсутствие многих деталей, которые можно было бы обсудить. Конкретные замечания по этой главе приведены ниже.

- *В четвертой главе* диссертации приведены результаты исследования фотолиза (S)- и (R)-изомеров напроксена (NPX) ковалентно связанных линкерами различного строения с (S)-N- метилпирролидином ((S)-Pyr) методом флуоресцентной спектроскопии. Рассматриваются отдельные стадии процесса, приводятся рассчитанные константы скоростей этих стадий. Обнаружено, что для диад напроксена в спектре флуоресценции появляется полоса в районе 500 нм, соответствующая эксиплексу. Кинетики флуоресценции диад, в отличие от самого NPX, характеризуются двумя временами жизни флуоресценции. На основании анализа данных приведена схема процессов, происходящих при фотооблучении исследуемых диад, и приведены соответствующие константы скоростей. Главным выводом этой главы является доказательство наличия эксиплекса и разница в квантовых выходах и временах жизни люминесценции локального

возбужденного состояния диад и эксиплексов для энантиомеров, то есть стереодифференциация. Хотелось отметить, что эта глава написана значительно лучше, более тщательно и детально по сравнению с предыдущей.

В пятой главе диссертации обсуждаются конкретные примеры различия в фотофизических характеристиках диастереоизомеров диад, а также проводится сравнение полученных данных с результатами биохимических исследований. Наибольшая разница констант скоростей отдельных стадий относится к стадиям с переносом заряда: константа скорости превращения эксиплекса в бирадикал цвиттер-ион (БЦ), показывает более выраженную зависимость от полярности среды, чем от оптической конфигурации. Сравнение квантовых выходов флуоресценции для всех диад показывает, что степень стереодифференциации зависит и от длины, и от структуры мостика. Эта зависимость объясняется автором тем, что вклад состояний с переносом заряда в процесс тушения определяется в большей степени взаимным расположением донора и акцептора, чем эффектами окружения. Обнаружена хорошая корреляция между интенсивностью ХПЯ и квантовыми выходами флуоресценции в средах различной полярности для диастереомеров диад. В соответствии с полученными в диссертации данными можно предположить, что (R)-NPX должен быть активнее в метаболизме под действием цитохрома P450, который включает процесс переноса электрона. Это хорошо согласуется с литературными данными о большей активности (R)-NPX в процессе окислительного метаболизма в микросомальной фракции цитохрома P450 по сравнению с (S)-NPX. В конце главы приведены результаты измерения ХПЯ в смеси двух диад. Разница в наблюдаемых интенсивностях ХПЯ автор объясняет различием в электрон-ядерных взаимодействиях в парамагнитных формах оптических изомеров.

Замечания к диссертации и заключение по диссертации.

- 1) К сожалению, несмотря на большой объем литературного обзора, в нем отсутствует хотя бы краткое описание метода ХПЯ и его применения для ион-радикальных систем, зависимости интенсивности ХПЯ от диэлектрической проницаемости среды, формул для определения знаков ХПЯ. Это могло бы существенно облегчить прочтение диссертации.
- 2) В третьей главе диссертации отсутствует детальный анализ знаков ХПЯ и отнесение ряда линий в спектрах ХПЯ. Из приведенных рисунков видно, что помимо основных сигналов наблюдаются также и другие, однако ни отнесения линий в спектрах, ни анализа интенсивностей ХПЯ в зависимости от величины и знаков констант СТВ не приводится. Возможно, автор все это сделал, но никакого упоминания в диссертации об этом нет. Такое описание приемлемо для статьи, где достаточно сделать ссылку, однако в данном случае этого недостаточно.
- 3) В экспериментальной части описываются возможности проведения экспериментов по ХПЯ с временным разрешением. Однако результаты проведения таких экспериментов не приводятся. Если бы автор провел такой эксперимент, можно было бы точно показать, что ХПЯ формируется только за счет внутримолекулярного переноса электрона, а вклад от диффузионных радикальных пар отсутствует. Вместо этого в диссертации приведено лишь одно предложение о том, что концентрация исходного вещества выбиралась 1 мМ, чтобы вклад от диффузионных пар был пренебрежимо мал. Никаких оценок или экспериментальных доказательств не приводится.

- 4) Известно, что для бирадикалов ХПЯ существенно определяется обменным взаимодействием между радикальными центрами. В данной работе приведено сравнение зависимости ХПЯ от диэлектрической константы и приводится сравнение с аналогичными зависимостями для ион-радикальных пар, где обменное взаимодействие отсутствует. Влияния обменного взаимодействия на интенсивность ХПЯ не обсуждается. Возможно, автор проводил такие оценки, однако в диссертации этот вопрос не обсуждается.
- 5) В конце главы приведены результаты ХПЯ в смеси двух диад. Разница в наблюдаемых интенсивностях ХПЯ автор объясняет различием в электрон-ядерных взаимодействиях в парамагнитных формах оптических изомеров без конкретизации. Хотелось бы узнать, что имел в виду автор - разницу в величинах констант СТВ, обменного взаимодействия (влияние которого на ХПЯ не обсуждается) или же влияние скорости трансформации эксиплекса- бирадикала цвиттер-ион?

Имеются также мелкие замечания по оформлению:

- 1) На рисунках 49, 50, 51, 53 не указаны погрешности измерения.
- 2) В таблицах 3, 4 и 5 для полученных расчетных констант не указана точность определения и однозначность получения этих констант их симуляций экспериментальных. Это важно потому что именно на основании различия полученных констант делаются выводы о стереодифференциации.

Диссертация очень хорошо оформлена, написана хорошим ясным языком и не содержит грамматических ошибок и опечаток. Автором диссертации проведен большой объем экспериментальной работы и проведен анализ полученных результатов. Диссертация является законченной научно-исследовательской работой, основные результаты которой опубликованы в 4-х статьях ведущих зарубежных и российских научных журналах, входящих в Перечень ВАК РФ для публикации материалов диссертаций и 14 тезисов докладов российских и международных конференций. Автореферат и опубликованные работы правильно и полно отражают содержание диссертационной работы.

Диссертация соответствует п. 8 «Динамика элементарного акта при химических превращениях», п. 9 «Элементарные реакции с участием активных частиц» и п. 10 «Связь реакционной способности реагентов с их строением и условиями осуществления химической реакции» паспорта специальности 02.00.04 – физическая химия. Диссертация соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года, и является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи установления физических основ различия между реакционной способностью (S)- и (R)-изомеров напроксена (NPX) в модельных процессах на примере исследования состояний с фотоиндуцированным переносом заряда (частичным и полным) между (S)- или (R)-NPX и (S)-N- метилпирролидином ((S)-Pyr) в качестве донора электрона в связанных системах, что имеет значение для понимания потенциальной возможности направленного изменения в свойствах лекарств, созданных на основе нестероидных противовоспалительных препаратов. Автор диссертации Храмцова Екатерина Андреевна несомненно заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.04 – физическая химия.

Официальный оппонент
Доктор физико-математических наук, профессор,
Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Новосибирского
института органической химии им. Н.Н.
Ворожцова Сибирского отделения Российской
академии наук
Заведующая кафедрой
химии
3 октября 201

Багрянская Елена Григорьевна

Почтовый адрес
г. Новосибирск
Тел. (383) 330-1111
E-mail: [egbagi](mailto:egbagi@ngs.ru)

д.9

Подпись Багрянской Е. Г. заверяю
Ученый секретарь Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Новосибирского
института органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук
им. Н.Н.Ворожцова

г. Роман Андреевич Бредихин