

О Т З Ы В

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

1. Актуальность темы.

Известно, что лечебная активность энантиомеров, их фармакология и фармакодинамика могут существенно различаться. При этом природа различий в лечебном воздействии оптических изомеров до сих пор не установлена. Несомненный интерес представляет изучение влияния хиральности на элементарные химические процессы, происходящие в модельных системах. При выборе модельных реакций важно принимать во внимание, что помимо связывания между ксенобиотиками и биомолекулами в живых системах часто реализуются окислительно–восстановительные взаимодействия, приводящие к частичному и/или полному переносу заряда. В этой связи автор работы посчитал, что процесс переноса электрона является адекватной моделью для изучения различий в реакционной способности энантиомеров. При этом, поскольку связывание хиральной молекулы лекарства с ферментом или рецептором фактически включает взаимодействие двух хиральных частиц, одной из которых выступает остаток аминокислоты в активном сайте, то выбор в качестве модельных систем диастереомеров диад, включающих молекулу лекарства, представляется обоснованным и оптимальным. Таким образом, диссертационная работа Е.А.Храмцовой, посвященная поискам причин различия в реакционной способности (S)- и (R)-изомеров напроксена, одного из представителей нестероидных противовоспалительных препаратов, в модельных фотоиндуцированных процессах в молекулярно-организованных системах является актуальным исследованием.

2. Достоверность и новизна результатов и выводов.

Обоснованность выводов и заключений диссертанта подтверждена результатами экспериментальных исследований, в которых использовалось сочетание методик химической поляризации ядер (ХПЯ) (включая время-

разрешенный вариант) и время-разрешенной флуоресценции. Такой подход обеспечил автору взаимодополняющую идентификацию промежуточных активных интермедиатов и последующий кинетический анализ их взаимных превращений. Нельзя не отметить удачный выбор объектов для исследования – систем с двумя хиральными центрами, которые имеют одинаковые донорный (N-метилпирролидиновый остаток) и акцепторный (напроксеновый) фрагменты, но различные мостики (короткий, длинный гибкий, жесткий).

Новизна выполненной работы заключается в том, что в ней удалось показать существование стереодифференциации (квантовые выходы, константы скорости) для отдельных стадий процесса тушения возбуждённого состояния (R,S)- и (S,S)-диастереомеров диад. При этом степень стереодифференциации, оказалась зависящей от длины и строения спейсера, связывающего донор и акцептор электронов, а также от полярности среды. Кроме того, в работе удалось выявить и охарактеризовать интермедиаты, возникающие при фотоиндуцированных процессах с переносом заряда в исследованных системах.

3. Степень обоснованности научных положений и выводов

Экспериментальная часть работы выполнена на высоком научном уровне с применением современных методов исследования и использованием высокоточной и поверенной измерительной техники. Объем и разнообразие экспериментального материала, взаимная согласованность результатов, их надежная обработка позволяют заключить, что полученные Храмцовой Е.А. данные являются достоверными. Результаты, составляющие научную новизну диссертационной работы Е.А.Храмцовой, апробированы на многочисленных Международных и Всероссийских конференциях.

4. Значимость полученных результатов для науки.

К наиболее значимым и важным можно отнести следующие результаты, полученные в работе:

а) установлено, что фотоиндуцированное взаимодействие между (R)-/(S)-NPX и хиральным донором (S)-Pyr в диастереомерах исследованных диад происходит через стадии с частичным и полным переносом электрона, выявлены активные интермедиаты этих стадий;

б) обнаружено различие в квантовых выходах флуоресценции локального возбужденного состояния (R)- и (S)-NPX и эксиплексов в исследованных диадах, показано влияние природы мостика диады и полярности среды на наблюдаемую стереодифференциацию;

в) обнаружено отличие в эффектах ХПЯ, возникающих в акте обратного переноса электрона в диастереомерах диад.

Результаты, полученные при выполнении диссертационной работы, прежде всего, различия в активности диастереомеров в элементарных процессах, в том числе, в таком универсальном процессе как перенос электрона, представляют интерес в связи с потенциальной возможностью направленного изменения фармактивности лекарственных препаратов.

5. Оценка изложения материала, публикаций и автореферата

Диссертационная работа Храмцовой Е.А. представляет собой законченное научное исследование. Работа состоит из введения, пяти глав обзора литературы (глава 1), экспериментальной части (глава 2) и тематически разделенных описания и обсуждения экспериментальных результатов (главы 3-5), выводов, списка цитируемой литературы. Она изложена на 103 страницах, содержит 6 таблиц, 68 рисунков и список цитируемой литературы из 100 наименования.

В диссертации четко определены цель и задачи исследования, приведена необходимая информация по состоянию проблемы.

Основные результаты диссертационной работы изложены в 4 статьях в авторитетных международных изданиях.

Автореферат полно и точно отражает содержание диссертационной работы.

6. Замечания по содержанию работы:

Вместе с тем по представленной работе можно задать ряд вопросов и высказать пожелания, которые не ставят под сомнение основные результаты диссертации, определяющие ее научную новизну:

1. Хотелось бы видеть в работе квантово-химические расчеты различного уровня сложности (например, для оценки активационного барьера между «развернутой» и «скрученной» формами диад в основном состоянии, дипольного момента оптического перехода при имеющихся в работе разумных рассуждениях о

независимости силы осциллятора от хиральности, качественной картины поверхности потенциальной энергии для рассматриваемых процессов, в частности влияния полярности на положение минимума для ион-радикальной пары и связанного с этим положения на поверхности эксиплекса.

2. Автор поспешил на изложение некоторых деталей эксперимента, в частности в экспериментальной части не указано, каким образом достигалось изменение полярности среды, какие смеси растворителей для этого использовались, как были определены квантовые выходы для БРЦ. При этом литературный обзор диссертации в части описания различия в лечебных свойствах энантиомеров мог бы быть изложен более компактно.

3. Думаю, что полезной при рассмотрении механизма протекающих процессов была бы температурная зависимость люминесценции, измеренная хотя бы для одного растворителя. Рассуждения автора о равенстве констант k_S и k_T на основании идентичности спектров люминесценции дают лишь основания (равенство квантовых выходов) предположить равенство этих констант (для доказательства нужны время разрешенные измерения спектров). Для всех величин констант скоростей, полученных в работе, необходимо было бы привести величину погрешности в их определении. На рис.64 (с.82) ошибочно изображен «прямой» переход из «скрученной» формы диады в эксиплекс. Было бы полезно знать точку зрения автора на то, в какой степени исследования в органических растворителях могут быть использованы для прогнозирования поведения изучаемых систем в водной среде?

4. Отдельные языковые особенности изложения материала, например, «исследование реакции в различных полярностях», «полоса эксиплекса описывается биэкспоненциальным приближением» и т.п. облегчали работу оппонента, давая ему передышку при анализе весьма непростого авторского материала. Оппонент должен констатировать, что подчас материал в публикациях автора изложен более четко, нежели в соответствующих разделах диссертации.

7. Заключение по диссертационной работе

Оценивая диссертацию в целом, считаю, что работа выполнена с применением адекватных решаемым задачам методов исследования, содержит новые научные

положения и представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, в которой установлены различия в активности диастереомеров в элементарных процессах, в том числе, в таком универсальном процессе как перенос электрона, что важно, в частности, для реализации направленного изменения свойств соединений.

По актуальности темы, объему выполненных исследований, новизне полученных результатов, использованным методам исследования, практической значимости диссертационная работа Храмцовой Е.А. соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года. Диссертационная работа 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.

Автор диссертационной работы Храмцова Екатерина Андреевна заслуживает присвоения ей ученой степени кандидата химических наук.

Доктор химических наук, профессор
Заведующий кафедрой химической кинетики
химического факультета Федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Московский
государственный университет имени

М.В.Ломоносова»

Мельников Михаил Яковлевич

26.09.2016

119991, г. Москва, Ленинские горы, д.1, стр. 3

Тел. +7(495)9391814 melnikov46@mail.ru

Подпись Мельникова М.Я. заверяю

Декан химического факультета

МГУ имени М.В.Ломоносова,

академик, профессор

Валерий Васильевич