

На правах рукописи



АГЕЕВА Александра Андреевна

**ФОТОИНДУЦИРОВАННЫЕ ОКИСЛИТЕЛЬНО-
ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В СВЯЗАННЫХ СИСТЕМАХ –
МОДЕЛЯХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ С БИОМОЛЕКУЛАМИ**

02.00.04 – физическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Новосибирск – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского Сибирского отделения Российской академии наук (ИХКГ СО РАН)

Научный руководитель

доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник
Лёшина Татьяна Викторовна

Официальные оппоненты:

доктор физико-математических наук, доцент, заведующий кафедрой биофизики и физики конденсированного состояния физического факультета

Бердинский Виталий Львович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный университет»,
г. Оренбург;

доктор химических наук, профессор РАН, главный научный сотрудник
Волчо Константин Петрович

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск

Ведущая организация

Казанский физико-технический институт
им. Е.К. Завойского – обособленное структурное подразделение
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
«Федеральный
исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук»», г. Казань.

Защита состоится «24» марта 2021 г. в 12.00
на заседании диссертационного совета Д 003.051.01
на базе ИНХ СО РАН
по адресу: просп. Ак. Лаврентьева, 3, Новосибирск, 630090

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке
ИНХ СО РАН и на сайте организации по адресу:
<http://www.niic.nsc.ru/institute/dissertatsionnyj-sovet/>
Автореферат разослан «01» февраля 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук



А. С. Потапов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Значительная роль, которую играют активные короткоживущие частицы с неспаренными электронами (свободные и ион-радикалы, парамагнитные ионы) в функционировании живых организмов в норме и патологии, сегодня не вызывает сомнений. Соответственно, строение и свойства активных форм кислорода (ROS, reactive oxygen species), играющих существенную роль в процессах старения организма, а также ответственных за так называемый окислительный стресс, детально изучены. Их строение и свойства изучались различными методами, начиная с биохимических и медицинских и заканчивая современными физико-химическими с временным разрешением. Существенно меньше известно об активных парамагнитных интермедиах лекарств, образующихся в процессах их функционирования в организме при взаимодействии с ферментами, рецепторами и транспортными белками, а также при метаболизме. Согласно современной точке зрения процессы лиганд-рецепторного и фермент-субстратного связывания включают донорно-акцепторные взаимодействия, нередко это стадии с переносом заряда. Радикалы и ион-радикалы лекарств, образующиеся в результате взаимодействия с аминокислотными остатками, расположенными в активных сайтах ферментов и рецепторов, привлекают внимание исследователей еще и как возможные источники токсических эффектов. При этом принятым подходом к исследованию фототоксических и фотоаллергических реакций является изучение парамагнитных форм лекарств, генерированных при УФ облучении действующего вещества препарата. В соответствии с гипотезой о переносе заряда как части взаимодействия лекарство-рецептор/лекарство-фермент изучение модельного процесса – фотоиндуцированного переноса электрона между молекулой лекарства и донорами электрона в настоящей работе используется для получения информации о парамагнитных формах лекарств и их возможной роли в живых системах. Особенно актуальными на сегодняшний день проблемами считаются установление природы влияния заместителей на процесс связывания лекарств с биомолекулами, а также выяснение природы различий в лечебной активности оптических изомеров (энантиомеров) лекарств [1]. Для получения ответов на эти вопросы с помощью исследования фотоиндуцированных модельных процессов с переносом заряда в представленной работе выбраны представители двух классов биоактивных веществ: алкалоид лаппаконитин и его производные и нестероидный противовоспалительный препарат (*S*)-напроксен и его (*R*)-аналог.

Степень разработанности темы исследования. Алкалоиды из аконита, природные связанные системы, имеющие в составе молекулы и донор – дитерпеновый фрагмент, и акцептор – остаток антраниловой кислоты (хромофор), лежат в основе целого ряда биологически активных веществ, среди которых есть как блокаторы натриевых каналов (лекарства антиаритмики), так и яды-нейротоксины. Противоположные физиологические

эффекты близких по строению соединений принято объяснять особенностями их связывания с натриевыми рецепторами. При этом в литературе ключевым считается вопрос о природе влияния заместителей, в частности, расположенных в дитерпеновой части молекулы [2]. В результате проведенного ранее анализа фотоиндуцированных эффектов химической поляризации ядер (**ХПЯ**) широкого набора замещенных лаппаконитинов была сформулирована гипотеза о возможной связи между эффективностью процессов фотодеградации и дезактивации синглетного возбужденного состояния лаппаконитинов [3]. Между тем фотофизические свойства лаппаконитина до сих пор не изучены, поэтому с целью проверки гипотезы о связи фотодеградации со свойствами возбужденных состояний в диссертации проведено детальное исследование фотофизических процессов, происходящих при УФ облучении лаппаконитина и ряда его производных. Это позволило описать влияние заместителей. Кроме того, в работе предложен способ оценки потенциальной фототоксичности этого класса соединений на основе обнаруженной корреляции «структура-свойство».

Другим примером лекарств, которые также содержат хромофор и обладают фототоксическими эффектами, являются хиральные нестероидные противовоспалительные препараты (**НПВП**). Самой главной их особенностью является то, что энантимеры этих лекарств обладают различными, а нередко, противоположными терапевтическими эффектами [4]. На сегодняшний день физико-химическая природа различий в активности энантимеров лекарств остается до конца не установленной, несмотря на многочисленные биохимические исследования. Для решения этой задачи в работах лаборатории Магнитных Явлений ИХКГ СО РАН в кооперации с испанскими исследователями был развит оригинальный подход, использующий элементарные процессы с переносом заряда для моделирования связывания лекарств с ферментами и рецепторами [5]. При этом различия в активности энантимеров напроксена, находящегося в составе связанных систем – диад с двумя хиральными центрами, оценивались путем сравнения скоростей фотоиндуцированного переноса электрона (*R,S*)- и (*S,S*)-диастереомеров диад. Исследования методами фотохимии и спиновой химии действительно позволили обнаружить различия в скоростях как частичного, так и полного переноса заряда (стереоселективность) в диадах с (*R*)- и (*S*)-напроксеном. Стоит отметить, что обнаруженные различия в реакционной способности качественно согласуются с результатами биохимических исследований [5]. Данная диссертационная работа является продолжением уже проведенных исследований и направлена на установление природы обнаруженных различий. В частности, в работе изучаются различия в распределении спиновых плотностей в бирадикал-цвиттерионах диастереомеров диад, проявляющиеся как различия в эффектах ХПЯ диастереомеров (спиновая селективность обратного переноса электрона). Еще одной характерной особенностью подкласса 2-арилпропионовых кислот НПВП является то, что

различные представители этого подкласса подвергаются хиральной инверсии – превращению одной стереоизомерной формы в другую [6]. Изучение механизмов хиральной инверсии лекарственных препаратов весьма актуально в связи с тем, что лекарства могут подвергаться инверсии непосредственно в живом организме. Это практически важная проблема фармакологии, поскольку чаще всего только один энантиомер обладает необходимыми лечебными свойствами и тогда следствием спонтанной инверсии становится изменение дозы лекарства. Впервые процесс хиральной инверсии под действием ферментов был обнаружен на примере НПВП – ибупрофена. Позднее было доказано, что некоторые другие производные 2-арилпропионовой кислоты также подвергаются метаболической инверсии. Одна из точек зрения, представленных в литературе, состоит в том, что хиральная инверсия (*R*)-энантиомеров протекает через катализируемое ферментами образование «активированного» производного кофермента А, в котором осуществляется обратимое протонирование хирального центра, приводящее к обращению конфигурации [7]. Принимая во внимание, что в ионных реакциях оптическая конфигурация обычно сохраняется, а кроме того, для повторного протонирования требуется время, как правило, большее, чем времена жизни ионов, то можно предположить, что инверсия происходит через обратимый отрыв атома водорода. В данной работе впервые обнаружено фотоиндуцированное обращение оптической конфигурации, происходящее в результате обратимого переноса атома водорода между хиральными центрами в парамагнитной форме диады «(*R*)-напроксен-(*S*)-триптофан».

Целью диссертационной работы является изучение элементарных процессов, происходящих при фотооблучении донорно-акцепторных связанных систем, включающих биоактивные молекулы. Это природная связанная система – алкалоид лаппаконитин (является действующим веществом лекарства «Аллапинин») и донорно-акцепторные связанные системы с двумя хиральными центрами, включающие НПВП (*R*)/(*S*)-напроксен. Согласно ранее разработанному подходу, окислительно-восстановительные процессы в связанных системах моделируют взаимодействие лекарства с ферментом или рецептором. Для достижения поставленной цели были решены следующие задачи:

- 1) Методами времязрешенной флуоресценции измерены фотофизические характеристики (квантовые выходы, времена жизни флуоресценции) для диады (*R*)/(*S*)-напроксен-(*S*)-триптофан, а также лаппаконитина и его производных. В последнем случае также измерены квантовые выходы фоторазложения.
- 2) При помощи методов ХПЯ исследовано строение парамагнитных интермедиатов, образующихся при фотооблучении диады (*R*)/(*S*)-напроксен-(*S*)-триптофан, в частности, оценены различия коэффициентов усиления ХПЯ протонов для диастереомеров диад

«напроксен-триптофан» и «напроксен-N-метилпирролидин» (спиновая селективность).

- 3) Измерена зависимость коэффициентов усиления ХПЯ, детектированных при фотооблучении смеси диастереомеров, от соотношения их концентраций.
- 4) Проведена идентификация диастереомеров в продуктах фотолиза диады «напроксен-триптофан» с помощью моделирования формы линии (деконволюция) для отдельных сигналов в спектрах ЯМР высокого разрешения.

Научная новизна. Продемонстрирована корреляция «структура-свойство» для ряда алкалоидов-дитерпеноидов: лаппаконитина и его производных. Показано, что введение заместителей в различные части молекулы лаппаконитина влияет на фотофизические свойства и механизмы фоторазложения. Так, с увеличением квантового выхода флуоресценции уменьшается степень фоторазложения из триплетного возбужденного состояния лаппаконитинов, замещенных по антралиловому фрагменту.

Впервые обнаружено различие в коэффициентах усиления ХПЯ (*R,S*)- и (*S,S*)-диастереомеров диад, содержащих НПВП напроксен (**NPX**) и доноры электрона – триптофан (**Trp**) и N-метилпирролидин (**Pyr**). Данное различие в коэффициентах усиления ХПЯ (*R,S*)- и (*S,S*)-диастереомеров указывает на спиновую селективность обратного переноса электрона. Была также установлена зависимость коэффициента усиления ХПЯ от соотношения концентраций диастереомеров при облучении их смеси, что указывает на влияние межмолекулярных процессов на перенос электрона в диадах. Получены данные (результаты РСА в твердости, спектры ЯМР в жидкости, расчеты методами молекулярной динамики), позволяющие предположить, что этим межмолекулярным процессом является димеризация диастереомеров диад.

По эффектам ХПЯ детектирован также обратимый перенос атома водорода между прохиральными атомами углерода в бирадикале, образованном при УФ облучении диады (*R*)-напроксен-(*S*)-триптофан, приводящий к обращению оптической конфигурации. Это первый известный нам случай хиральной инверсии под действием фотооблучения и также первый пример радикального механизма инверсии.

Теоретическая и практическая значимость результатов. Практическая значимость результатов связана с установлением одной из возможных причин фототоксичности лекарственного средства лаппаконитина и его производных. Предложен способ оценки фототоксичности на основе анализа фотофизических характеристик лаппаконитинов. Выдвинута гипотеза, согласно которой взаимное влияние заместителей в молекуле может быть одной из причин различий в действии алкалоидов-дитерпеноидов – нейротоксинов (ядов) и нейромедиаторов (лекарств от аритмии). Поскольку

эти соединения мало отличаются по структуре и связываются с одними и теми же рецепторами, новые данные о природе различий могут быть востребованными.

Теоретическая и практическая значимость результатов, полученных при изучении диад с участием напроксена, состоит в установлении одной из возможных причин различий активности диастереомеров в элементарных процессах с переносом заряда. Поскольку наиболее вероятной причиной разных эффектов ХПЯ диастереомеров является различие констант сверхтонкого взаимодействия (СТВ) в бирадикал-цивиттерionaх диад, можно ожидать различий в распределении спиновой и электронной плотности в парамагнитных интермедиах энантиомеров лекарств. Это, в свою очередь, может быть причиной разной лечебной активности энантиомеров, если считать, что их связывание с хиральными остатками аминокислот в активных сайтах ферментов приводит к образованию аналогов диастереомеров и включает стадии с переносом заряда.

Изучение фотоиндуцированной хиральной инверсии, происходящей в молекуле с двумя хиральными центрами, до сих пор не проводилось. Также не известны элементарные механизмы ферментативной хиральной инверсии, несмотря на интенсивное исследование в биохимической и медицинской литературе. В данной работе продемонстрирована хиральная инверсия, которая происходит в результате УФ облучения НПВП напроксена в составе диады с триптофаном. Показано, что обращение оптической конфигурации происходит в бирадикале, образованном в результате обратимого переноса атома водорода между прохиральными атомами углерода. Можно предположить, что хиральная инверсия НПВП, происходящая в живых организмах при обратимом связывании молекулы НПВП с транспортными белками и ферментами, может также включать радикальные стадии.

Методология и методы исследования. Фотохимическая генерация парамагнитных частиц в биологических процессах успешно применяется со времен известной работы Жаботинского по фотогенерации катион-радикала никотинамидадениндинуклеотида (НАДН) в процессе его окисления пероксидазой хрена [8]. Эта методика применялась также при изучении элементарных стадий ферментативного окисления и для моделирования процессов связывания лекарств с активными сайтами ферментов и рецепторов, а также с транспортными белками. При этом считается, что понижение активационного барьера, которое в биологических системах происходит за счет образования водородных связей и других слабых взаимодействий между молекулой лекарства и аминокислотными остатками в активных центрах ферментов и рецепторов, в случае фотогенерации является результатом изменения окислительно-восстановительных свойств возбужденного хромофора. Главное достоинство метода заключается в увеличении концентрации промежуточных парамагнитных частиц, полученных в результате фотооблучения по сравнению с ферментативными процессами, что

позволяет изучать данные интермедиаты различными физико-химическими методами.

Выбор методов исследования обусловлен целями и задачами работы. Для связанной донорно-акцепторной системы лаппаконитин фотофизические характеристики были измерены при помощи методов оптической спектроскопии, таких как времязрешенная флуоресцентная спектроскопия, стационарный фотолиз. Что касается диад с участием напроксена, короткоживущие интермедиаты были изучены при помощи методов спиновой химии (ХПЯ) и оптической спектроскопии (флуоресцентная спектроскопия). Идентификация соединений с обращенной оптической конфигурацией, получившихся в результате хиральной инверсии, осуществлялась методом ЯМР спектроскопии высокого разрешения. При этом анализ ЯМР спектров реакционной смеси в случае перекрывания линий включал процесс деконволюции сигналов мультиплетов.

Положения, выносимые на защиту. На защиту выносятся:

- 1) Использование фотофизических характеристик дитерпенового алкалоида – лаппаконитина и его модифицированных аналогов для установления корреляции «структура-свойство», включая оценку влияния заместителей на фотостабильность соединений.
- 2) Обнаружение стереоселективности констант скоростей фотоиндуцированного внутримолекулярного переноса электрона в (*R,S*)- и (*S,S*)-диастереомерах диады «напроксен-триптофан».
- 3) Первое наблюдение изменения оптической конфигурации (хиральная инверсия) (*R,S*)-диастереомера этой диады, происходящее в бирадикале, образовавшемся под воздействием УФ облучения.
- 4) Первое наблюдение различий в коэффициентах усиления ХПЯ (спиновая селективность) диастереомеров при УФ облучении диад: (*R*)/(*S*)-напроксен-(*S*)-триптофан, (*R*)/(*S*)-напроксен-(*S*)-*N*-метилпирролидин.

Личный вклад автора. Все экспериментальные данные по эффектам химической поляризации, ЯМР, флуоресценции и стационарному фотолизу получены лично либо при непосредственном участии соискателя. Автор также лично участвовал в постановке задач, обсуждении результатов, формулировке выводов и написании публикаций по теме диссертационной работы. Теоретические расчеты зависимостей коэффициентов усиления ХПЯ диастереомеров от магниторезонансных параметров, а также с учетом влияния ассоциации проводились И. М. Магиным. Данные по рентгеноструктурному анализу диастереомеров диад были получены Д. А. Рычковым.

Апробация результатов. Результаты, представленные в диссертационной работе, докладывались и обсуждались на следующих конференциях: Международной Студенческой Научной Конференции

«Студент и Научно-технических прогресс» (Новосибирск, Россия, 2015 и 2016), Всероссийской научной конференции студентов-физиков (Омск, Россия, 2015), Всероссийской молодежной конференции «Успехи химической физики» (Черноголовка, Россия, 2016), International Conference RAHMS: Recent Advances in Health and Medical Sciences (Пафос, Кипр, 2016 и 2019), International Symposium on Chirality (Гейдельберг, Германия, 2016), «Magnetic Resonance and Magnetic Phenomena in Chemical and Biological Physics» (Новосибирск, Россия, 2016), International Voevodsky Conference «Physics and Chemistry of Elementary Chemical Processes (VVV-100)» (Новосибирск, Россия, 2017), «Spin physics, spin chemistry and spin technology» (Новосибирск, Россия, 2018), Mogan Mountain International Summit on Green Pharmaceuticals (Ханчжоу, Китай, 2018), Global Conference on Pharmaceutics and Drug Delivery Systems (Париж, Франция, 2019).

Публикации. Автором опубликованы 5 статей в рецензируемых международных журналах, входящих в Перечень ВАК РФ для публикации материалов диссертаций и 12 тезисов докладов российских и международных конференций.

Степень достоверности полученных результатов. Достоверность выводов и результатов работы обеспечена комплексным подходом к экспериментальным исследованиям и их интерпретации с использованием современного экспериментального оборудования и современных экспериментальных и теоретических подходов. Полученные результаты находятся в согласии с имеющимися в литературе данными. Результаты работы опубликованы в международных журналах с высоким уровнем рецензирования, доложены на российских и международных конференциях с участием высококвалифицированных специалистов.

Соответствие специальности 02.00.04 «физическая химия». 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. Соответствие содержания диссертационной работы специальности 02.00.04 – физическая химия, по которой она представляется к защите, подтверждается публикациями в соответствующих журналах.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, 5 глав, выводов, приложения и списка литературы. Полный объем диссертации составляет 116 страниц с 66 рисунками и 7 таблицами. Список литературы содержит 126 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **ВВЕДЕНИИ** раскрыта актуальность темы, определены цели и задачи исследований, сформулирована научная новизна, практическая значимость работы и положения, выносимые на защиту.

ГЛАВА 1. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОДЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ЛЕКАРСТВ С БИОМОЛЕКУЛАМИ

Первая глава представляет собой обзор литературы, состоящий из семи разделов. В первом и втором разделах кратко описываются современные представления о связывании лекарств с ферментами и рецепторами и роли донорно-акцепторных взаимодействий в этих процессах. В следующем третьем разделе на примере антигиперлипидимических препаратов статинов описываются возможности метода ХПЯ для установления элементарных механизмов антиоксидантной активности статинов с помощью модельных процессов. Следующие четвертый и пятый разделы посвящены описанию использования процессов с переносом электрона для моделирования взаимодействия лекарств (нифедипина, производного 1,4-дигидропиридина, и дитерпенового алкалоида лаппаконитина и ряда его производных) с остатками аминокислот, расположенными в активных сайтах рецепторов. Обсуждаются возможные механизмы образования и диссоциации лиганд-рецепторных комплексов с участием этих лекарств. В шестом разделе рассматриваются результаты по изучению методами оптической спектроскопии и спиновой химии парамагнитных форм энантиомеров НПВП на примерах фотоиндуцированных процессов в модельных связанных системах. Там же проводится сравнение обнаруженных различий реакционной способности энантиомеров напроксена в составе модельных донорно-акцепторных систем с результатами биохимических исследований энантиомеров.

ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Объектами исследования в данной диссертации были: лаппаконитин (**ЛК**), выделенный из экстракта корней аконита и ряд его синтетических производных, полученных путем введения различных заместителей (Табл. 1) в антраниловый (**ЛК1–4**) и дитерпеновый (**ЛК5–6**) фрагменты. Соединения **ЛК1–4** были синтезированы Степановым А. А. из группы СПАС ИХКГ СО РАН, **ЛК5–6** были синтезированы Панкрушиной Н. А. из лаборатории терпеновых соединений НИОХ СО РАН. Диада **NPX-Trp** была также синтезирована Степановым А. А. Диада **NPX-CyAA-Pyr** была синтезирована группой испанских учёных под руководством проф. Миранды М. А. Чистота соединений проверялась при помощи ВЭЖХ, по температуре плавления, данным масс-спектрометрии, ИК, УФ и ^1H и ^{13}C ЯМР. Структуры изучаемых соединений представлены ниже в Табл. 1 и на Рис. 1.

Структуры лаппаконитина и его производных, полученных путем введения заместителей в 5'-положение антрилилового фрагмента и 20-N дитерпенового фрагмента.

	Заместители		Обозначение
	R ₁	R ₂	
	-H	-CH ₂ CH ₃	ЛК
		-CH ₂ CH ₃	ЛК1
		-CH ₂ CH ₃	ЛК2
		-CH ₂ CH ₃	ЛК3
		-CH ₂ CH ₃	ЛК4
	-H	-H	ЛК5
-H		ЛК6	

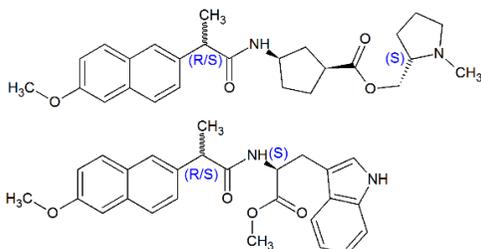


Рис. 1. Структуры исследуемых диад NPX-CyAA-Pyr ((*R,S*)- и (*S,S*)-диастереомеры,верху) и NPX-Trp ((*R,S*)- и (*S,S*)-диастереомеры, внизу).

ЯМР спектры регистрировались на спектрометрах Bruker AVHD 500 (магнитное поле 11.74 Тл, резонансная частота 500 МГц для ¹H, τ(90)=11,2 мкс) и Bruker DPX 200 (магнитное поле 4.7 Тл, резонансная частота 200МГц для ¹H, τ(90)=3,3 мкс), оборудованном фотохимическим датчиком. В качестве источника света использовался эксимерный лазер Lambda-Physik EMG 101 (рабочая смесь ХеСl, λ_{возб} = 308 нм, подводимая к образцу энергия 20 мДж, длительность импульса 15 нс). Для регистрации спектров ХПЯ использовались импульсные последовательности, позволяющие проводить измерения с временным разрешением и в квазистационарном режиме.

Регистрация спектров и кинетики флуоресценции проводились на спектрофлуориметре FLS920 фирмы Edinburgh Instruments. В качестве источников возбуждения служили ксеноновая дуговая лампа CW450Вт и лазерный диод EPLED, излучающий на длине волны 300 нм с длительностью импульса 0.6–0.75 нс. Обработка кинетических кривых осуществлялась при помощи программы фирмы Edinburg Instruments – DATA PROCESSING.

В экспериментах по стационарному фотолизу в качестве источника возбуждения служила ХеСl эксимерная лампа (максимум излучения 308 нм). Измерение энергии излучения осуществлялось с помощью измерителя мощности фирмы Gentec (Канада) с пироэлектрической головкой PH100-SiUV. Оптическая чистота растворителей и оптическая плотность веществ в ходе экспериментов контролировалась с помощью спектрофотометра Agilent8453.

ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ ФОТОФИЗИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПРИРОДНОГО ДИТЕРПЕНОВОГО АЛКАЛОИДА – ЛАППАКОНИТИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

Третья глава посвящена исследованию фотофизических свойств и фотоиндуцированных превращений в природной связанной системе – лаппаконитин и его производных в растворах методами оптической спектроскопии и ЯМР. В качестве стандарта было выбрано соединение, содержащее тот же хромофор – метиловый эфир антраниловой кислоты (**МА**). УФ-облучение эксимерной лампой на 308 нм раствора ЛК в метаноле приводит к изменению оптического спектра поглощения в результате фоторазложения (Рис. 2а).

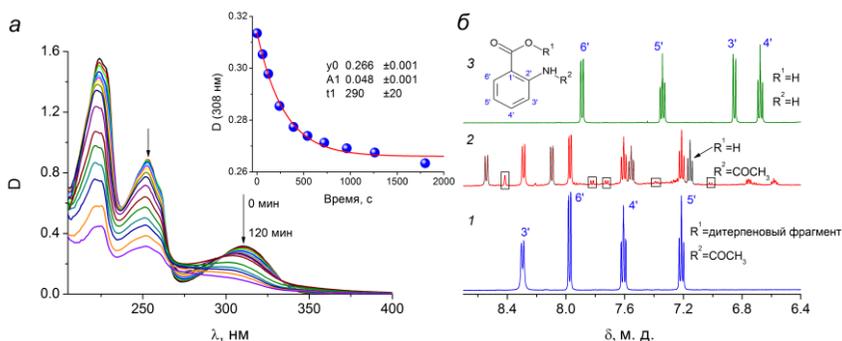


Рис. 2. (а) Оптические спектры поглощения раствора ЛК (8×10^{-5} М) в метаноле, насыщенном аргоном, в различные моменты времени после облучения эксимерной лампой на 308 нм. На вставке зависимость оптической плотности от времени облучения, голубые точки – экспериментальные данные, красная линия – результат аппроксимации моноэкспоненциальной функцией. (б) ^1H ЯМР спектр лаппаконитина до фотолиза (1), реакционной смеси лаппаконитина после УФ облучения на 308 нм в течение 120 мин (2); серым цветом выделены сигналы основного продукта – N-ацетилантраниловой кислоты, в прямоугольниках – продукты перегруппировки фото-Фриса; (3) – антраниловая кислота.

Для того чтобы понять какие именно процессы происходят на начальном участке изменения оптической плотности и при дальнейшем облучении, продукты фотолиза параллельно детектировались по спектрам ^1H ЯМР (Рис. 2б). Анализ ЯМР спектров показывает, что в результате фотолиза ЛК происходит накопление основного продукта реакции – N-ацетилантраниловой кислоты (N-

ацетил-АА) и ее последующая фототрансформация с образованием продуктов деацилирования и перегруппировки фото-Фриса [9].

Чтобы проследить роль синглет-триплетной конверсии в процессе фотодеградации молекулы ЛК, с учетом уже имеющихся данных ХПЯ о том, что ЛК возбуждается в синглетное состояние и разлагается из триплетного [3], в настоящей работе сравнивались квантовые выходы флуоресценции и фоторазложения. Значения времен жизни и квантовых выходов флуоресценции и фоторазложения лапаконитина и его производных представлены в Табл. 2.

Т а б л и ц а 2

Данные флуоресценции и фоторазложения лапаконитина и его производных.

Соединение	$\Phi_{\text{фл}} (\lambda_{\text{возб}}=300 \text{ нм})$	$\Phi (\lambda_{\text{возб}}=308 \text{ нм})$	$\tau_{\text{фл}}, \text{нс}$
МА	0.59	-	7.3
N-ацетил-АА	0.13	-	3.6
ЛК	0.017	0.19	2.1
ЛК1	0.027	0.16	2.4
ЛК2	0.042	0.056	3.1
ЛК3	0.023	0.15	2.5
ЛК4	0.030	0.023	3.2
ЛК5	0.17	0.48	1.2
ЛК6	0.025	0.35	1.8

Сравнение квантовых выходов флуоресценции ($\Phi_{\text{фл}}$) и фоторазложения (Φ) для производных, замещенных в антраниловом фрагменте (ЛК1–4), указывает на то, что между данными величинами существует обратно пропорциональная зависимость (Рис. 3).

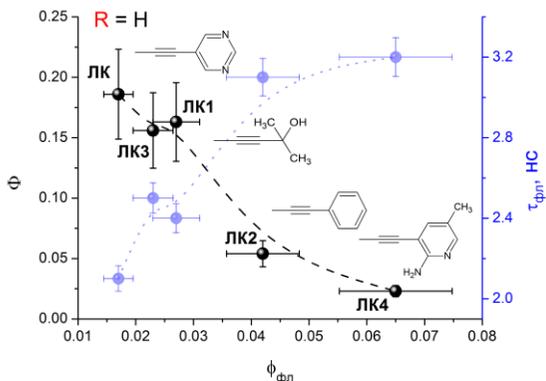


Рис. 3. Корреляция между квантовыми выходами ($\Phi_{\text{фл}}$) и временами жизни ($\tau_{\text{фл}}$) флуоресценции и фоторазложения (Φ) ЛК и его производных.

стерическое влияние заместителя. Сравнение времен жизни ЛК и ЛК2 показывает, что введение в антраниловый фрагмент объемного заместителя

Рассмотрим подробнее полученную корреляцию, поскольку с её помощью можно попытаться обнаружить проявление как электронных, так и стерических эффектов. При этом предположим, что ЛК2, содержащий на конце ацетиленового мостика фенил, который по классификации Гаммета [10] обладает электронным эффектом близким к нулю, будет отражать в основном

стабилизирует S_1 состояние, что, в свою очередь, приводит к увеличению $\Phi_{\text{фл}}$ и уменьшению Φ .

Очевидно, что изменения в величинах $\Phi_{\text{фл}}$ и Φ остальных замещенных ЛК будут представлять собой суперпозиции стерического и электронного эффектов. Производные ЛК3 и ЛК1 по своим свойствам оказываются приближенными к незамещенному ЛК, по-видимому, из-за компенсации стерического эффекта ацетиленового мостика электрон-акцепторными: мезомерным для пиримидинового и индукционным для гидроксизопропильного заместителей. Заместители-акцепторы, уменьшающие электронную плотность на ароматическом фрагменте, приводят к уменьшению $\Phi_{\text{фл}}$ и увеличению Φ , соответственно. Расположенный в нижней части графика ЛК4, напротив, проявляет электрон-донорный мезомерный эффект, который складывается со стерическим. Резонно предположить, что в данном случае происходит смещение электронной плотности в сторону анранилового фрагмента. Это увеличивает $\Phi_{\text{фл}}$ и уменьшает долю триплетного состояния, из которого происходит фотораспад. Различия времен жизни флуоресценции ЛК подтверждают эти выводы.

Таким образом, полученные результаты показывают, что электронные и стерические эффекты во многом определяют фотофизические свойства и реакционную способность лаппаконитина и его производных. А поскольку под реакционной способностью в данном случае понимается процесс фоторазложения, то на основе установленной корреляции «структура-свойство» можно оценивать фототоксичность потенциальных лекарственных средств. Отметим, что данный подход может быть использован для соединений, в которых реакционная способность зависит от интеркомбинационной конверсии, т.е. в случаях, когда исходное и реагирующее состояние имеют разную мультиплетность.

ГЛАВА 4. РОЛЬ ХИРАЛЬНОЙ КОНФИГУРАЦИИ В ФОТОИНДУЦИРОВАННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯХ В СВЯЗАННОЙ СИСТЕМЕ NPX-TRP С ДВУМЯ ХИРАЛЬНЫМИ ЦЕНТРАМИ

В четвертой главе методами флуоресцентной спектроскопии, ХПЯ и ЯМР изучаются фотоиндуцированные превращения диастереомеров диады, включающей (*R*)/(*S*)-напроксен и (*S*)-триптофан в разных растворителях. Первый раздел четвертой главы посвящен исследованию процессов с переносом заряда и установлению стереоселективности процесса переноса электрона.

Спектры поглощения и флуоресценции диастереомеров диады NPX-Trp, а также отдельных хромофоров – метилового эфира *N*-ацетилтриптофана (**NAcTrp**) и метилового эфира напроксена (**NPX-OMe**) представлены на Рис. 4.

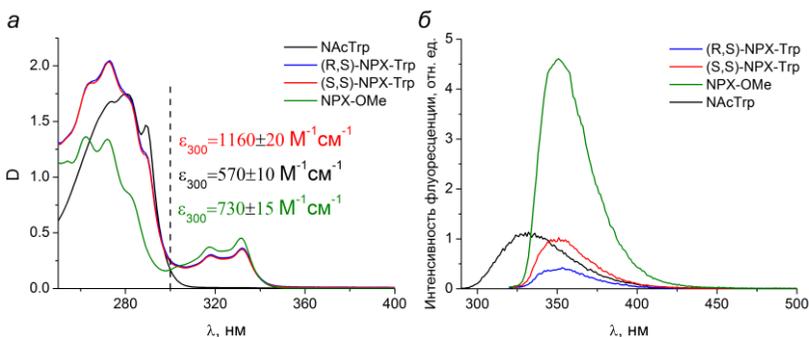


Рис. 4. (а) Оптические спектры поглощения и коэффициенты экстинкции на длине волны возбуждения в экспериментах по флуоресценции для метилового эфира N-ацетилтриптофана (NAcTrp), метилового эфира напроксена (NPX-OMe) и (S,S)-/(R,S)-NPX-Trp в ацетонитриле; (б) спектры флуоресценции диады (S,S)-/(R,S)-NPX-Trp, по сравнению с NPX-OMe и NAcTrp в ацетонитриле.

Максимумы полос флуоресценции (350 нм) совпадают для диастереомеров диад и метилового эфира напроксена, но имеют разную интенсивность. Более того, в данной работе не удалось зарегистрировать флуоресценцию от «триптофанового» остатка в диаде. Поскольку хорошо известно, что эффективность процессов с переносом заряда зависит от диэлектрической проницаемости среды, то кинетики и спектры флуоресценции были изучены в средах с различной полярностью. Для диастереомеров диады было обнаружено более эффективное тушение флуоресценции по сравнению с метиловым эфиром напроксена, что указывает на дополнительные каналы тушения. Вместе с тем, сравнение времен жизни и квантовых выходов флуоресценции диастереомеров диады демонстрирует стереодифференциацию (Табл. 3).

Т а б л и ц а 3

Квантовые выходы и времена жизни флуоресценции, константы скорости переноса электрона в средах различной полярности (смесь ацетонитрил-бензол).

ϵ	(R,S)-NPX-Trp			(S,S)-NPX-Trp		
	$\tau_{\text{фл}} / \text{нс}$	$\Phi_{\text{фл}}$	$k \cdot 10^{-8} / \text{с}^{-1}$	$\tau_{\text{фл}} / \text{нс}$	$\Phi_{\text{фл}}$	$k \cdot 10^{-8} / \text{с}^{-1}$
36,8	$1,2 \pm 0,1$	$0,036 \pm 0,005$	$8,0 \pm 0,1$	$2,9 \pm 0,3$	$0,11 \pm 0,02$	$3,1 \pm 0,3$
29,6	$1,2 \pm 0,1$	$0,038 \pm 0,006$	$8,0 \pm 0,1$	$2,9 \pm 0,3$	$0,11 \pm 0,02$	$3,1 \pm 0,3$
21,55	$1,3 \pm 0,1$	$0,051 \pm 0,008$	$7,3 \pm 0,1$	$3,0 \pm 0,3$	$0,12 \pm 0,02$	$2,9 \pm 0,3$
16,1	$1,4 \pm 0,1$	$0,053 \pm 0,008$	$6,7 \pm 0,1$	$3,0 \pm 0,3$	$0,13 \pm 0,02$	$2,9 \pm 0,3$
8,08	$1,5 \pm 0,2$	$0,057 \pm 0,009$	$6,3 \pm 0,2$	$3,0 \pm 0,3$	$0,13 \pm 0,02$	$2,9 \pm 0,3$
2,28	$1,5 \pm 0,2$	$0,067 \pm 0,01$	$6,2 \pm 0,2$	$2,7 \pm 0,3$	$0,13 \pm 0,02$	$3,2 \pm 0,3$

Для того, чтобы проверить существующую гипотезу о возможном внутримолекулярном переносе электрона между (R)/(S)-NPX и (S)-Trp в связанной системе, были изучены эффекты ХПЯ в растворителях с различной полярностью. Типичная картина эффектов ХПЯ диады представлена на Рис. 5.

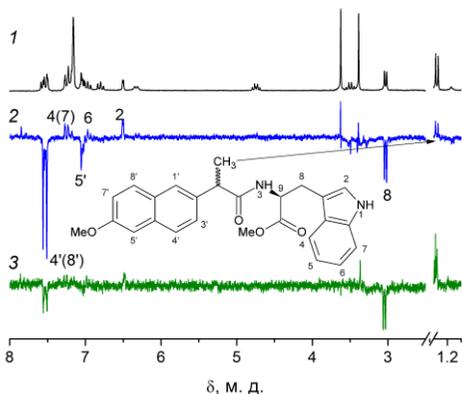


Рис. 5. ^1H ЯМР спектр 5 мМ (R,S) -NPX-Trp в смеси растворителей 40% ацетонитрил- d_3 / 60% бензол- d_6 (1), квазистационарный спектр ХПЯ (2), времязрешенный спектр ХПЯ (3).

интегральной интенсивности сигналов ХПЯ в «напроксеновом» и индольном фрагментах и отношения констант СТВ в предполагаемом бирадикал-цвиттерине. При этом анализ знаков ХПЯ показывает, что обратный перенос электрона преимущественно происходит из триплетного спинового состояния бирадикал-цвиттерина.

Кроме того, при фотооблучении (R,S) -диастереомера наблюдается гиперполяризация метильных протонов, расположенных в хиральном центре «напроксенового» фрагмента, которая не могла сформироваться в бирадикал-цвиттерине. В спектре ^1H ЯМР после фотолиза также были обнаружены дополнительные сигналы продуктов в области резонанса метильных протонов. Разумно предположить, что эти сигналы относятся к параллельному радикальному процессу фотопревращений диады. Наличие ХПЯ на метильных протонах указывает, что этим процессом может быть перенос атома водорода между прохиральными атомами углерода в парамагнитной форме диады (Рис. 6а). Анализ знаков ХПЯ приведен в Табл. 4 и его результаты не противоречат предположению об обратимом переносе атома водорода.

Т а б л и ц а 4

Анализ эффектов ХПЯ протонов диады NPX-Trp, сформированных в результате обратимого переноса электрона и атома водорода.

Перенос электрона						Перенос атома водорода						
сигнал	знак	μ	ε	Δg	a_{CTB}	γ	сигнал	знак	μ	ε	Δg	a_{CTB}
$4' (8')$	Е	-	+	+	-	-	CH_3	А	-	+	-	+
$\beta\text{-CH}_2$	Е	-	+	-	+	-	$\beta\text{-CH}_2$	Е	-	+	+	+

Резонно предположить, что обратный перенос атома водорода в нейтральном бирадикале, в котором парамагнитные центры являются также и

Знаки ХПЯ были проанализированы по правилам Каптейна, модифицированных Клоссом, с учетом возможности обратного переноса электрона между «напроксеновым» и «триптофановым» фрагментами из обоих (синглетного и триплетного) коллективных спиновых состояний бирадикал-цвиттерина [11].

Дополнительным доказательством внутримолекулярного переноса электрона служит соответствие соотношения

прохиральными, может привести к обращению оптической конфигурации исходного соединения, т.е. хиральной инверсии (Рис. 6а).

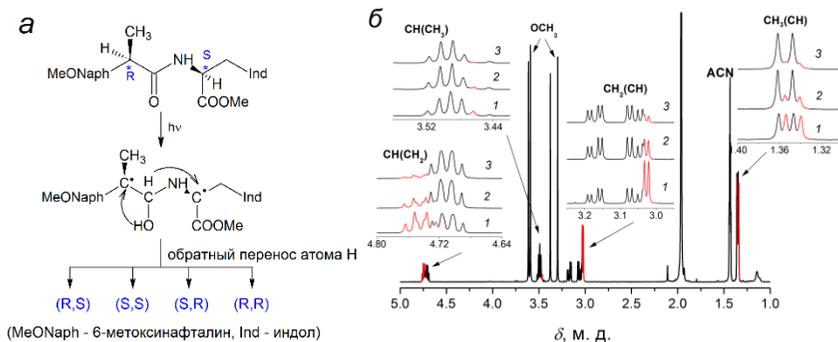


Рис. 6. (а) Схема фотоиндуцированной хиральной инверсии через стадию образования бирадикала в диаде NPX-Трп. (б) ^1H ЯМР спектр области алифатических протонов различных смесей (R,S) - и (S,S) -диастереомеров диады, во вставках – увеличенные области резонанса протонов, связанных с хиральными центрами. Отношение концентраций $(R,S)/(S,S)$: (1) – 1:1; (2) – 3:1; (3) – 5:1.

В этой связи, во втором разделе четвертой главы детально анализируются продукты фоторазложения (R,S) -диастереомера диады NPX-Трп по спектрам ^1H ЯМР, с целью проверки гипотезы об обращении оптической конфигурации, вследствие обратимого переноса атома водорода между хиральными центрами под действием фотооблучения.

Спектры ^1H ЯМР (R,S) - и (S,S) -диастереомеров диады NPX-Трп представлены на Рис. 6б. Наибольшие различия в спектрах ^1H ЯМР ожидаемо оказались у алифатических протонов, связанных с хиральными центрами. После УФ облучения (R,S) -диастереомера в спектре обнаружено появление новых мультиплетов в области резонанса алифатических протонов с константами спин-спинового расщепления соответствующими (S,S) -диастереомеру.

Так, в области резонанса CH_3 протонов после фотолиза появляются отдельные хорошо различимые сигналы, соответствующие (S,S) -диастереомеру с константой спин-спинового взаимодействия $^3J=7.1$ Гц (Рис. 7а). Анализ $\beta\text{-CH}_2$ протонов усложняется тем, что в реакционной смеси после фотолиза присутствует продукт фоторазложения диады – триптофан, имеющий такую же структуру $\beta\text{-CH}_2$ мультиплета, как и (S,S) -диастереомер. В этом случае установить присутствие сигналов (S,S) -диастереомера удалось в результате сравнения спектров (S,S) -диады и метилового эфира (S) -N-ацетилтриптофана, а также добавке реперного соединения ((S,S) -диады) в реакционную смесь после фотолиза (R,S) -диастереомера (Рис. 7б).

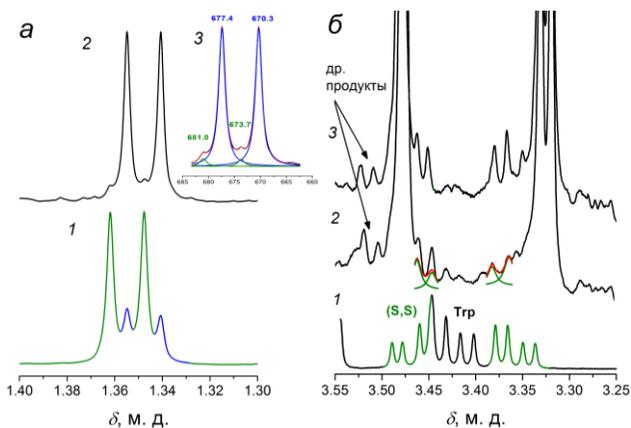


Рис. 7. (а) ^1H ЯМР сигналы $\text{CH}_2(\text{CH})$ протонов в смеси диастереомеров диады NPX-Trp (отношение концентраций $(S,S)/(R,S) = 3/1$) (1) и (R,S) -изомера после 15 мин УФ-облучения (2) в смеси растворителей 40% ацетонитрил- d_3 / 60% бензол- d_6 . Справа на рисунке (3) представлена деконволюция сигнала CH_3 протонов после фотолиза (R,S) -NPX-Trp: синие линии – компоненты мультиплета (R,S) , зеленые – (S,S) , красная линия – сумма мультиплетов. (б) Область резонанса $\beta\text{-CH}_2$ протонов в ^1H ЯМР спектрах: (1) смеси (S,S) -NPX-Trp (компоненты соответствующего мультиплета выделены зеленым) и метилового эфира (S) -N-ацетилтриптофана (черный); (2) (R,S) -NPX-Trp после 45 мин УФ-облучения; (3) та же реакционная смесь после облучения с добавлением (S,S) -диастереомера.

Сравнение интегральных интенсивностей протонов исходного – (R,S) - и появившегося после фотолиза (S,S) -диастереомера показывает, что степень конверсии по данным для метильных и метиленовых протонов не превышает 2-3%. Что касается метиновых протонов, то в области резонанса $\text{CH}(\text{CH}_3)$ «напроксенового» фрагмента также накапливаются сигналы от некоторых продуктов фотодеструкции (предположительно, метиленовые протоны глицина, 3-метилениндолина и др. продуктов), и поэтому только при помощи моделирования возможна идентификация сигналов, которые можно отнести к (S,S) -диастереомеру (Рис. 8).

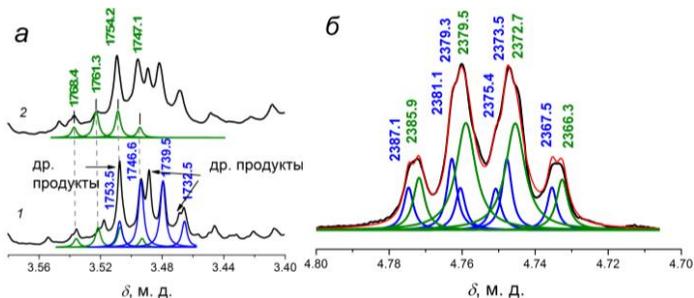


Рис. 8. (а) Область резонанса $\text{CH}(\text{CH}_3)$ протонов в ^1H ЯМР спектрах: (1) (R,S) -NPX-Trp после 15 мин УФ облучения, (2) та же реакционная смесь после фотолиза с добавлением (S,S) -диастереомера. Моделирование формы линии для (R,S) представлено синим цветом, для (S,S) – зеленым. (б) Область резонанса $\text{CH}(\text{CH}_2)$ протонов в ^1H ЯМР спектре после 30 мин УФ-облучения (R,S) -NPX-Trp (черный) и моделирование формы линии, где синим цветом обозначены компоненты мультиплета (R,S) , зеленым – (S,S) , красная линия – сумма мультиплетов.

ГЛАВА 5. СПИНОВАЯ СЕЛЕКТИВНОСТЬ В ПРОЦЕССЕ ФОТОИНДУЦИРОВАННОГО ПЕРЕНОСА ЭЛЕКТРОНА В СВЯЗАННЫХ СИСТЕМАХ, СОДЕРЖАЩИХ (S) - И (R) -НАПРОКСЕН

Пятая глава полностью посвящена количественному анализу эффектов ХПЯ диастереомеров двух диад. Сравнение коэффициентов усиления ХПЯ протонов (R,S) - и (S,S) -диастереомеров диад NPX-Trp и NPX-CyAA-Pur, где донором является N-метилпирролидин, показало различие между эффектами ХПЯ диастереомеров (Рис. 9), сформированными в актах обратного внутримолекулярного переноса электрона в бирадикал-цивтериионах.

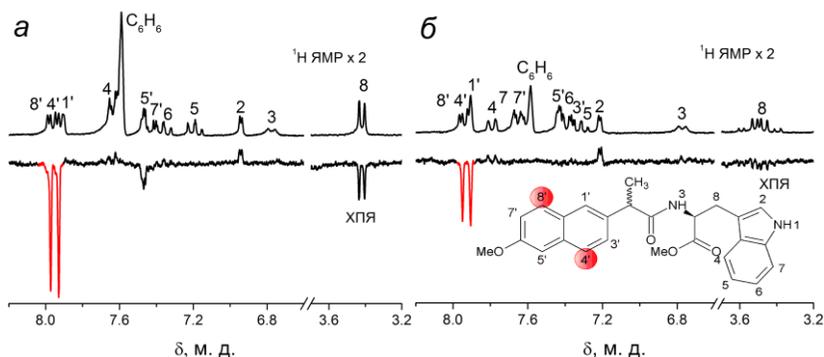


Рис. 9. ^1H ЯМР и ХПЯ спектры (R,S) - (а) и (S,S) -диастереомеров (б) диады NPX-Trp (5 мМ) в смеси растворителей 40% бензол- d_6 / 60% ацетонитрил- d_3 . Красным обозначены сигналы, демонстрирующие наибольшие различия в эффектах ХПЯ.

Так, для (R,S) -конфигурации диады NPX-Тгр наблюдается большая поляризация на 4'(8')-протонах и 5' «напроксенового» фрагмента (поляризация на 5' протонах отсутствует в спектре ХПЯ (S,S)) (см. Рис. 9).

В дальнейшем будут обсуждаться отношения коэффициентов усиления ХПЯ (R,S) - и (S,S) -диастереомеров (K), оцененные согласно выражению:

$$K = \frac{I_{pol}^{RS} I_{eq}^{SS} [BZ]_{SS}}{I_{eq}^{RS} I_{pol}^{SS} [BZ]_{RS}}, \quad (1)$$

где I_{pol} – интенсивность поляризованных сигналов ароматических протонов в положении 8' нафталинового кольца диады NPX-Тгр или CH_3 – протонов N-метилпирролидинового фрагмента диады NPX-СуАА-Руг, I_{eq} – интенсивность равновесных сигналов тех же протонов. Концентрация бирадикал-цвиттериона оценивалась из данных по тушению флуоресценции диады с учетом поглощаемой хроморофом энергии, объема облученного образца и квантового выхода флуоресценции. Доля облученного образца, аппаратное усиление и количество накоплений во всех экспериментах были одинаковыми.

Таким образом, у диады NPX-Тгр в акте обратного переноса электрона коэффициент усиления ХПЯ в смеси ацетонитрил-бензол в два раза выше для (R,S) -диастереомера. У диастереомеров диады с N-метилпирролидином

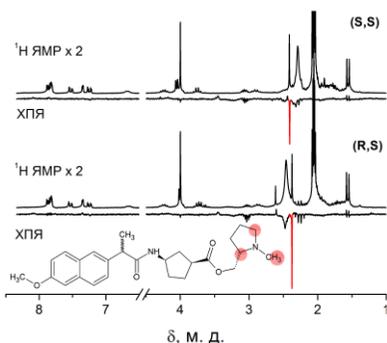


Рис. 10. 1H -ЯМР и ХПЯ спектры диастереомеров диады NPX-СуАА-Руг (5мМ) в ацетонитриле- d_3 . Сигналы эмиссии в области 2.3 м.д. принадлежат N- CH_3 протонам (обозначены красным цветом).

наибольшие эффекты ХПЯ наблюдаются на N- CH_3 протонах пирролидинового фрагмента в соответствии с распределением спиновой плотности в бирадикал-цвиттерионе, образованном в результате внутримолекулярного переноса электрона. Также как и в случае диады с триптофаном, в этой диаде коэффициент усиления ХПЯ выше у (R,S) -диастереомера: отношение коэффициентов $(R,S)/(S,S)$ составляет 2.3.

Для того, чтобы установить природу различий в коэффициентах усиления ХПЯ диастереомеров была рассчитана гиперполяризация метильных N- CH_3 протонов диады по теории радикальных пар с использованием функции Грина в рамках двухпозиционного приближения [12]. Анализировались изменения в гиперполяризации в зависимости от магниторезонансных параметров – констант СТВ и Δg , а также времен жизни бирадикал-цвиттериона. Сравнение результатов расчета и экспериментальных данных указывает на то, что наиболее вероятная причина различия эффектов ХПЯ – разница констант СТВ диастереомеров.

Ощутимое различие в химических сдвигах метильных протонов (*R,S*)- и (*S,S*)-диастереомеров диады с *N*-метилпирролидином позволило также для увеличения точности измерений проводить УФ облучение смеси диастереомеров, варьируя соотношение их концентраций. В ходе этих экспериментов была установлена еще одна особенность эффектов ХПЯ в этой системе – зависимость коэффициента усиления ХПЯ от соотношения концентраций диастереомеров при облучении их смеси (Табл. 5).

Т а б л и ц а 5

Отношения интегральных интенсивностей равновесных сигналов CH_3 протонов *N*-метилпирролидинового фрагмента (*R,S*)- и (*S,S*)-NPX-СуАА-Пуг до УФ-облучения и отношение коэффициентов усиления ХПЯ (*K*) для этих диастереомеров.

Отношение концентраций до облучения (<i>R,S</i>)/(<i>S,S</i>)	Отношение коэффициентов усиления ХПЯ диастереомеров, <i>K</i>
0.4	1.70 ± 0.09
0.7	1.80 ± 0.09
0.8	1.8 ± 0.1
1.0	1.9 ± 0.1
1.3	2.0 ± 0.1
1.8	2.3 ± 0.1
2.1	2.3 ± 0.1
2.3	2.3 ± 0.1

Наличие зависимости отношения коэффициентов ХПЯ (*K*) от соотношения концентраций диастереомеров в смеси прямо указывает на влияние межмолекулярных процессов на перенос электрона в диадах. Таким процессом

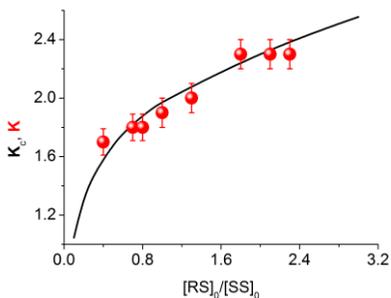


Рис. 11. Экспериментальная (*K*, красные точки) и расчетная (*K_с*, черная линия) зависимости отношений коэффициентов усиления ХПЯ от отношения концентраций диастереомеров диады NPX-СуАА-Пуг.

могло бы быть, например, межмолекулярное взаимодействие, тем более что из литературы известна склонность напроксена и индола к ассоциации. Диады, кроме «напроксеновой» части, содержат и «хвост» – донорную группу и мостик, включающий амидный фрагмент – NH-C=O , поэтому также возможно образование ассоциатов за счет водородных связей между амидными группами двух молекул. Данные РСА монокристаллов для диады с триптофаном подтвердили образование димеров за счет водородных связей между амидными фрагментами.

Для проверки гипотезы о влиянии димеризации диад на эффективность переноса электрона были проведены расчеты коэффициентов ХПЯ в рамках схемы, где эффективность формирования ХПЯ отличалась для гомо- и гетеро-

димеров диад: (R,S - R,S), (S,S - S,S) и (R,S - S,S). Результаты расчетов и экспериментальные данные представлены на Рис. 11.

Таким образом, совпадение рассчитанной в рамках описанной схемы зависимости величины K_S от отношения концентрации диастереомеров и экспериментальной кривой для коэффициента усиления ХПЯ (K) (Рис. 11) подтверждает гипотезу о возможности влияния димеризации на эффективность обратного переноса электрона.

ВЫВОДЫ

- 1) Обнаружена корреляция между квантовыми выходами флуоресценции и квантовыми выходами фоторазложения для дитерпенового алкалоида лаппаконитина и его замещенных аналогов. Ожидается, что существование корреляции «структура-свойство» позволит использовать фотофизические характеристики для оценки потенциальной фототоксичности биологически активных лаппаконитинов и других соединений, в которых фоторазложению предшествует интеркомбинационная конверсия.
- 2) Совместный анализ данных ХПЯ и времязрешенной флуоресценции позволил обнаружить внутримолекулярный фотоиндуцированный перенос электрона между донорным и акцепторным фрагментами диады NPX-Trp и установить различие в его скоростях (стереоселективность) для (R,S)- и (S,S)-диастереомеров.
- 3) С помощью анализа спектров ^1H ЯМР диады (R,S)-NPX-Trp обнаружено изменение оптической конфигурации (хиральная инверсия), происходящее под действием УФ облучения. На основании анализа эффектов ХПЯ, сформированных в образовавшемся при облучении бирадикале, предложен механизм хиральной инверсии. Обращение конфигурации происходит в акте обратимого переноса атома водорода между парамагнитными центрами, которыми являются прохиральные атомы углерода «напроксенового» и «триптофанового» фрагментов бирадикала.
- 4) Обнаружены различия в коэффициентах усиления ^1H ХПЯ (спиновая селективность), возникающие при УФ облучении диастереомеров диад, содержащих (S)/(R)-напроксен и доноры электрона: (S)-триптофан и (S)-*N*-метилпирролидин. Показано, что спиновая селективность обратного переноса электрона может быть связана с различием магниторезонансных параметров в промежуточных бирадикал-цвиттер-ионах диастереомеров.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Khrantsova, E.A., Ageeva, A.A., Stepanov, A.A., Plyusnin, V.F., Leshina, T.V. Photoinduced electron transfer in dyads with (R)-/(S)-naproxen and (S)-tryptophan // *Z. Phys. Chem.* – 2017. – V. 231. – N 3. – P. 609-623.

2. Ageeva, A. A., Khramtsova, E. A., Plyusnin, V. F., Stepanov A. A., Leshina T. V. A photochemical approach for evaluating the reactivity of substituted lappaconitines // Photochem. Photobiol. Sci. – 2018. – V. 17. – P. 192-199.
3. Ageeva, A. A., Khramtsova, E. A., Magin, M. A., Rychkov, D. A., Purtov, P. A., Miranda, M. A., Leshina, T. V. Spin Selectivity in Chiral Linked Systems // Chem. Eur. J. – 2018. – V. 24. – N 15. – P. 3882-3892.
4. Ageeva, A. A., Khramtsova, E. A., Magin, I. M., Purtov, P. A., Miranda, M. A., Leshina, T. V. Role of Association in Chiral Catalysis: From Asymmetric Synthesis to Spin Selectivity // Chem. Eur. J. – 2018. – V. 24. – N 70. – P. 18587-18600.
5. Ageeva, A. A., Babenko, S. V., Polyakov, N. E., Leshina, T. V. NMR investigation of photoinduced chiral inversion in (*R*)/(*S*)-naproxen–(*S*)-tryptophan linked system // Mendeleev Commun. – 2019. – V. 29. – N 3. – P. 260-262.

Список цитируемой литературы:

- [1]. Nguyen, L. A., He, H., Pham-Huy, C. Chiral drugs: an overview // Int. J. Biomed. Sci. – 2006. – V. 2. – N 2. – P. 85-100.
- [2]. Wright, S. N. Irreversible Block of Human Heart (hH1) Sodium Channels by the Plant Alkaloid Lappaconitine // Mol. Pharmacol. – 2001. – V. 59. – N 2. – P. 183-192.
- [3]. Schlotgauer, A.A., Klimentiev, V.I., Kornievskaya, V.S., Polyakov, N.E., Stepanov, A.A., Vasilevsky, S.F., Leshina, T.V. Influence of Substituents on the Lappaconitine Acetylenic Derivatives Photodegradation // Appl. Magn. Reson. – 2015. – V. 46. – P. 559-573.
- [4]. Nogrady, Th., Weaver, D. F. Medicinal Chemistry: A Molecular and Biochemical Approach. –2005. – New York: Oxford University Press. – 649 p.
- [5]. Khramtsova, E. A., Sosnovsky, D. V., Ageeva, A. A., Nuin, E., Marin, M. L., Purtov, P. A., Borisevich, S. S., Khursan, S. L., Roth, H. D., Miranda, M. A., Plyusnin, V. F., Leshina, T. V. Impact of Chirality on the Photoinduced Charge Transfer in Linked Systems Containing Naproxen Enantiomers // Phys. Chem. Chem. Phys. – 2016. – V. 18. – P. 12733-12741.
- [6]. Davies N. M. Chirality in Drug Design and Development // Chiral nversion / Eds. I. K. Reddy, R. Mehvar. – Boca Raton: CRC Press, 2004. – P. 309-345.
- [7]. Wsol, V., Skalova, L., Szotakova, B. Chiral inversion of drugs: coincidence or principle? // Curr. Drug Metab. – 2004. – V. 5. – P. 517-533.
- [8]. Атауллаханов, Ф. И., Жаботинский, А. М., Фотоиндуцированное восстановление феррипероксидазы 1. Реакция с никотинамидаденин-динуклеотидом. // Биофизика. – 1975. – Т. 20. – С. 596-601.
- [9]. Staudmayer, R., Roberts, T. D. Neighboring group participation in photolysis of o-substituted aryls // Tetrahedron Lett. – 1974. – V. 15. – N 13. – P. 1141-1144.
- [10]. Гаммет, Л. Основы физической органической химии: пер. с англ. – М.: Мир, 1972. – 535 с.
- [11]. Magin, I. M., Purtov, P. A., Kruppa, A. I., Leshina, T. V. Peculiarities of Magnetic and Spin Effects in a Biradical/Stable Radical Complex (Three-Spin System). Theory and Comparison with Experiment // J. Phys. Chem. A. – 2005. – V. 109. – N 33. – P. 7396-7401.
- [12]. Closs, G. L., Czeropski, M. S. Amendment of the CIDNP Phase Rules. Radical Pairs Leading to Triplet States // J. Am. Chem. Soc. – 1977. – V. 99. – P. 6127-6128.

АГЕЕВА Александра Андреевна

**ФОТОИНДУЦИРОВАННЫЕ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ
ПРОЦЕССЫ В СВЯЗАННЫХ СИСТЕМАХ – МОДЕЛЯХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
ЛЕКАРСТВ С БИОМОЛЕКУЛАМИ**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук

Подписано в печать 18.01.2021 г. Печать офсетная.
Бумага офсетная. Формат 60x84 1/16. Усл. печ. 2,5 л
Тираж 120 экз. Заказ № 615

Отпечатано в типографии «АЛЕКСПРЕСС»
ИП Малыгин Алексей Михайлович
630090, Новосибирск, пр-т Академика Лаврентьева, 6/1, оф.104
Тел. (383) 217-43-46, 8-913-922-19-07