

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Храмцовой Екатерины Андреевны
«Фотоиндуцированные процессы переноса заряда в хиральных связанных системах»,
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.04 – физическая химия

Представляемая работа посвящена выяснению механизма влияния хиральности на эффективность протекания элементарного химического процесса – фотоиндуцированного переноса электрона – в наборе модельных диастереомерных пар, связанных диад напроксен / N-метилпирролидин, в которых каждый фрагмент содержит по одному асимметрическому центру. Процессы переноса и транспорта заряда играют исключительно важную роль в биологических системах, как в норме, так и в патологии, а их изучение составляет важную часть физической химии, востребованную в смежных областях химии, биологии и медицины. Искусственно индуцируемый перенос электрона можно использовать в качестве зонда на другие процессы в биологических системах – ярким примером здесь является фото-ХПЯ, используемая для изучения конформационного поведения белковых молекул в растворе. Перенос электрона также является одним из ключевых действующих факторов повреждения биологических объектов под действием ионизирующего или актиничного оптического излучений, а контролируемый перенос электрона можно использовать для быстрого восстановления (ион)-радикальных центров, например, на ДНК, до их фиксации в виде химической модификации и подключения медленной и сложной ферментативной системы эксцизионной репарации. Наконец, перенос электрона постулируется как ключевая стадия в механизме действия некоторых лекарственных препаратов, в том числе тех, которые содержат асимметрические центры и взаимодействуют в организме с хиральными мишенями, причем фармакологические свойства разных их оптических изомеров заметно различаются. Примером такого препарата является исследуемый в данной работе напроксен, нестероидный противовоспалительный препарат из группы производных пропионовой кислоты. Механизм различной активности энантиомеров напроксена пока не выяснен, и автор предлагает для решения этого вопроса физически осмысленную модель – связанную диастереомерную пару с модельным хиральным донором электрона (N-метилпиридином). В такой диаде имеется два асимметрических центра и соответственно возможны обладающие различимыми физико-химическими свойствами диастереомеры, что может обусловить и их разную реакционную способность. В связи с этим актуальность сформулированных задач не вызывает сомнений.

В работе совместно применяются методы стационарной и времяразрешенной флуоресцентной спектроскопии и химической поляризации ядер (ХПЯ) в среде варьированной полярности, для анализа экспериментальных кинетик и извлечения констант скоростей постулируемых процессов численно решается система кинетических уравнений. Следует отметить комплементарность двух примененных методов: ХПЯ позволила выявить радикально-парное состояние с разделенными зарядами (бирадикал-цвиттерион), а в спектрах и кинетиках

флуоресценции явно проявляется полоса эксиплекса – двух ключевых составляющих предлагаемого механизма. Адекватность выбранных для решения задач экспериментальных и теоретических методов и соответствие работы специальности не вызывают сомнений.

В работе проведен значительный объем исследований, пересказывать конкретные результаты которых нет необходимости, выявлены ключевые интермедиаты, предложены механизмы и получены константы скоростей реакций переноса электрона в ряде модельных диастереомерных систем, получены и обсуждены убедительные корреляции с наличием, длиной и жесткостью связывающих два хиральных партнера мостика. Автореферат дает достаточно полное представление о проведенном исследовании и его выносимых на защиту результатов, которые достаточно убедительны. После изучения автореферата остались следующие несколько технических вопросов:

- 1) Из представленного на стр. 11 рис. 3 и его обсуждения в тексте непонятно, как варьировалась полярность среды (ранее приведен только спектр в ацетонитриле);
- 2) На стр. 11 и далее речь идет о диметилнафталине – из контекста непонятно, где в системе присутствует диметилнафталин и какой именно из его изомеров;
- 3) На стр. 12 приводится «потенциал возбужденного состояния напроксена» - что это?
- 4) В схеме на стр. 17 (рис. 8) представлен постулируемый механизм исследуемого процесса, а в первом выводе (стр. 21) сказано, что установлена полная схема процесса. Я думаю, что автору следует быть более осторожной в таких утверждениях. Представленная схема, несомненно, разумна и соответствует всем полученным экспериментальным фактам, но она столь же несомненно содержит и упрощающие предположения. Разумно, что локально-возбужденное состояние генерируется из развернутой конформации, а эксиплекс – из свернутой, но ведь вряд ли системы имеет только два состояния и полностью переключается с одного режима на другой. В модели совершенно исключена возможность прямого переноса электрона, минуя стадию эксиплекса, т.д. Думаю, что более уместной была бы формулировка «предложена схема процесса»;
- 5) В схеме рис. 8 имеется 13 констант, которые, видимо, извлекались из решения кинетической схемы, а обсуждаемый автором эффект состоит в максимум двукратном различии двух констант для разных диастереомеров. Было бы уместно посвятить в автореферате несколько строк обсуждению того, насколько надежно извлекаются константы из моделирования.
- 6) В представленном механизме влияния хиральности на реакционную способность ключевым, видимо, является образование промежуточного эксиплекса – во всяком случае, стереодифференциация наблюдается именно на константах k_4 и k_7 , соответствующих приходу в эксиплекс и уходу из него. Было бы интересно услышать мнение автора о том, насколько такая ситуация может быть общей. Можно ли сказать,

является ли образование промежуточного эксиплекса с заметным временем жизни необходимым условием для стереодифференциации в процессах переноса электрона?

Изложенные выше вопросы несколько не ставят под сомнение представляемую к защите работу, которая выполнена на очень высоком уровне. Результаты проведенных исследований опубликованы в ведущих научных журналах из списка ВАК и неоднократно докладывались на профильных международных конференциях. Считаю, что диссертационная работа «Фотоиндуцированные процессы переноса заряда в хиральных связанных системах» соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, и является научно-квалификационной работой, в которой решена задача определения механизма влияния хиральности на эффективность протекания процесса фотоиндуцированного переноса электрона в модельной диастереомерной диаде, что может быть использовано, в том числе, для установления механизмов фармакологического действия и повышения терапевтической эффективности практически важных лекарственных препаратов, а ее автор, Храмцова Екатерина Андреевна, заслуживает присуждения ей искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.04 – физическая химия.

[REDACTED]

Стась Дмитрий Владимирович,
К.ф.-м.н., доцент, старший научный сотрудник Лаборатории быстротекущих процессов
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского
Сибирского отделения Российской академии наук.
630090, Новосибирск, Институтская ул., 3; <http://www.kinetics.nsc.ru/>
Телефон (раб.): (383) 333 1561, электронная почта: stass@ns.kinetics.nsc.ru
21 октября 2016 г.

Подпись удостоверяю:

[REDACTED]