

На правах рукописи

ХРАМЦОВА Екатерина Андреевна

**ФОТОИНДУЦИРОВАННЫЕ ПРОЦЕССЫ ПЕРЕНОСА
ЗАРЯДА В ХИРАЛЬНЫХ СВЯЗАННЫХ СИСТЕМАХ**

02.00.04 – физическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Новосибирск – 2016

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

Научный руководитель

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

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой
химической кинетики химического факультета

Мельников Михаил Яковлевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», г. Москва;

доктор физико-математических наук, директор

Багрянская Елена Григорьевна

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

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

Институт катализа им. Г.К. Борескова

Сибирского отделения РАН, г. Новосибирск

Защита состоится «26» октября 2016г. 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 института

http://www.niic.nsc.ru/phocadownload/dissertacionnyj_sovet/PhD%2024_06_2016%20%20_KhramtsovaEA.pdf

Автореферат разослан «2» сентября 2016г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор физико-математических наук

В.А. Надолинный

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы обусловлена, прежде всего, объектами изучения: это хиральные соединения (диастереомеры, включающие молекулу лекарства). Сегодня хиральные лекарства составляют больше половины от одобренных, включая самые продаваемые в мире препараты (аторвастатин, нестероидные противовоспалительные препараты, эзомепразол, производные нифедипина и др.). При этом в большинстве случаев в медицинской практике используются рацематы, поскольку получение оптически чистых форм является сложной и дорогостоящей задачей. Между тем, нередко лечебная активность энантиомеров, их фармакология и фармакодинамика (распределение в тканях организма, метаболизм и выведение) существенно различаются.

Однако необходимо подчеркнуть, что физическая природа различий в лечебном воздействии оптических изомеров до сих пор не установлена. Если принять во внимание, что кроме перечисленных отличий, существует еще процесс хиральной инверсии оптических изомеров (взаимопревращение за время пребывания препарата в организме) в живых системах, становится понятным, что установление механизмов процессов и/или взаимодействий, лежащих в основе этих отличий очень важно. С помощью этой информации можно будет направленно использовать различия между энантиомерами, а также пытаться снизить вероятность нежелательных превращений. Эта проблематика, в частности, вписывается в современную стратегию, направленную на улучшение свойств имеющихся лекарств, вместо дорогостоящих испытаний новых препаратов.

Степень разработанности темы исследования. Различия в лечебной активности энантиомеров интенсивно исследуются биохимиками и фармакологами и являются предметами статей и монографий. В частности, различия во взаимодействиях энантиомеров с аминокислотными остатками, расположенными в активных центрах ферментов и рецепторов, с которыми лекарства связываются в живых организмах, детектировались в многочисленных исследованиях. Но эффект присутствия в молекуле лекарства хирального центра не удаётся объяснить в рамках представлений, включающих в рассмотрение только стереохимию. В литературе имеется также значительное число примеров различий в реакционной способности энантиомеров в химических реакциях. При этом все примеры влияния хиральных центров относятся к сложным многостадийным процессам.

Поэтому представляет интерес изучение влияния хиральности на элементарные процессы в модельных системах. При выборе модельных реакций принимается во внимание, что кроме связывания между ксенобиотиками и биомолекулами в живых системах чаще всего осуществляются именно окислительно-восстановительные взаимодействия, приводящие к частичному (комплекс с переносом заряда, **КПЗ**) и полному (ион-радикальная пара, **ИРП**) переносу заряда. Существует гипотеза, согласно которой образование ли-

ганд-рецепторных и фермент-субстратных комплексов может включать состояния с переносом заряда между молекулами лекарств и аминокислотными остатками активных центров рецепторов и ферментов.

В этой связи кажется, что процесс переноса электрона может быть адекватной моделью для изучения различий в реакционной способности энантиомеров. Важно учитывать, что связывание хиральной молекулы лекарства с ферментом или рецептором на самом деле включает взаимодействие двух хиральных частиц. Вторая – остаток аминокислоты в активном центре. В этом случае имеются все физические предпосылки для влияния хиральности на реакционную способность. Моделью таких систем являются диастереомеры.

Большинство исследований диастереомеров диад, включающих молекулу лекарства, выполнены с использованием методик фотохимии, они представлены в литературном обзоре. Фотоиндуцированные окислительно-восстановительные реакции лекарств имитируют их взаимодействия с аминокислотными остатками в активных центрах рецепторов, ферментов, или с другими биомолекулами [1,2]. Выбор фотоиндуцированных процессов в качестве моделей обусловлен несколькими обстоятельствами:

- использование фотогенерации позволяет значительно (в разы) увеличить концентрацию парамагнитных частиц, а, следовательно, дает возможность применять более широкий набор методов для их изучения.

- при этом предполагается, что реакционная способность парамагнитных интермедиатов, полученных в результате фотогенерации, в первом приближении не будет зависеть от способа их получения.

- считается, что если активационный барьер в лиганд-рецепторном комплексе понижается за счет образования КПЗ, то в фотоиндуцированном процессе это будет происходить за счет увеличения окислительного потенциала молекулы лекарства в возбужденном состоянии.

Первые упоминания о стереодифференциации в фотоиндуцированных процессах относятся к нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП). Энантиомеры НПВП, одним из которых является предмет настоящей диссертации – (S)- и (R)-напроксен (NPX), это яркие примеры различия в лечебном действии.

Цель работы – установление физических основ различия между реакционной способностью (S)- и (R)-изомеров напроксена (NPX) в модельных процессах, исследование 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. Предполагается, что это – симуляция одной из стадий взаимодействия напроксена с ферментом циклооксигеназой-2 (ЦОГ-2) [3]. Поскольку метод химической поляризации ядер (ХПЯ) – один из наиболее информативных в части исследования строения короткоживущих парамагнитных интер-

медиатов, в настоящей диссертации использована комбинация методов фотохимии и ХПЯ.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

- с помощью анализа эффектов ХПЯ в высоких магнитных полях (включая время-разрешенные) доказывалось существование стадии внутримолекулярного переноса электрона при фотооблучении диастереомеров диад: (R)-/(S)-NPX и хирального донора (S)-Pyr, связанных различными мостиками.
- методами время-разрешенной флуоресценции исследуются состояния с частичным переносом заряда (эксиплексы) в диадах.
- с помощью варьирования мостиков в хиральных диадах и полярности среды изучается воздействие строения диады и окружения донора и акцептора на активность (R)- и (S)-NPX.
- различия в реакционной способности (R)- и (S)-NPX (стереодифференциация) устанавливаются на основании анализа кинетических кривых и квантовых выходов флуоресценции локальных возбужденных состояний NPX и эксиплексов.
- установление основных факторов, определяющих различия в активности (R)- и (S)-изомеров NPX в фотоиндуцированных процессах с переносом заряда будет сделано на основании корреляций между эффективностями ХПЯ и параметрами флуоресценции в средах различной полярности.

Научная новизна работы. Впервые доказано предполагавшееся ранее существование стадий с частичным и полным переносом заряда в фотоиндуцированном взаимодействии между (R)-/(S)-NPX и хиральным донором (S)-Pyr в диастереомерах трёх диад. Обнаружено различие в квантовых выходах флуоресценции локального возбужденного состояния (R)- и (S)-NPX и эксиплексов в исследованных диадах. Продемонстрирована зависимость стереодифференциации от строения мостика диады и полярности среды. Впервые обнаружены различия в эффектах ХПЯ в диадах с участием изомеров (R)-/(S)-NPX. Также впервые показано, что основным фактором, определяющим изменения в квантовых выходах флуоресценции эксиплексов оптических изомеров, являются процессы с переносом заряда.

Теоретическая и практическая значимость результатов. Теоретическая значимость полученных результатов связана определенным образом с фундаментальной проблемой установления природы появления хиральных изомеров в добиологический период эволюции. Различия в активности диастереомеров в элементарных процессах, в том числе, в таком универсальном процессе как перенос электрона, а также в их спиновых эффектах, являются новыми фактами, которые, возможно, займут своё место в построении очередной теории о происхождении хиральности. Практическая значимость определяется потенциальной возможностью направленного изменения в свойствах лекарств, созданных на основе НПВП. В частности, сейчас обнаружено несколько новых направлений в лечебном действии этих препаратов

(анальгетическое и противоопухолевое), в которых лечебными свойствами обладает не только (S)-, но и (R)- изомер.

Методология и методы диссертационного исследования. Выбор методов обусловлен необходимостью исследовать короткоживущие парамагнитные интермедиаты, возникающие при частичном и полном переносе заряда. Сочетание методик ХПЯ (включая время-разрешенный вариант) и время-разрешенной флуоресценции позволяет установить все короткоживущие интермедиаты, возникающие при фотоиндуцированном взаимодействии (R)-/(S)-NPX с донорами электронов: локальное возбужденное (ЛВ) состояние NPX, эксиплекс, бирадикал цвиттер-ион (БЦ).

Положения, выносимые на защиту:

- детальная схема тушения возбуждения (R)- и (S)-NPX хиральным донором электрона (S)-N-метилпирролидином в средах различной полярности.
- различия (стереодифференциация) в величинах квантовых выходов флуоресценции локального возбужденного состояния NPX и эксиплекса, а также в константах скоростей отдельных стадий фотоиндуцированного взаимодействия (R)-/(S)-NPX и (S)-Pуг в средах различной полярности.
- обнаруженные различия в эффектах ХПЯ диастереоизомеров, сформированных в акте обратного переноса электрона в диадах.

Степень достоверности и апробация работы. Высокая достоверность полученных результатов обусловлена следующими обстоятельствами. Предложенная схема процессов установлена на основании сравнения результатов двух современных чувствительных методов: ХПЯ и время-разрешенной флуоресценции. Кроме того, правильность предложенной схемы согласуется с расчётами зависимостей эффектов ХПЯ от диэлектрической проницаемости среды, выполненным в рамках теории радикальных пар (расчёты выполнены Д. В. Сосновским).

Результаты, представленные в диссертационной работе, докладывались и обсуждались на следующих конференциях: Международной Студенческой Научной Конференции «Студент и Научно-технический прогресс» (Новосибирск, Россия, 2011, 2012 и 2013), Всероссийской Конференции «Современная химическая физика» (Туапсе, Россия, 2011 и 2012), VI Всероссийской Конференции Молодых Ученых, Аспирантов и Студентов с Международным Участием «Менделеев 2012» (Санкт-Петербург, Россия, 2012), VIII International Voevodsky Conference (Новосибирск, Россия, 2012), School for young scientists «Magnetic Resonance and Magnetic Phenomena in Chemical and Biological Physics» (Новосибирск, Россия, 2012 и 2014), The 13th International Symposium on Spin and Magnetic Field Effects in Chemistry and Related Phenomena (Бад Хофгаштайн, Австрия, 2013), 2nd Russian Conference on Medicinal Chemistry (Новосибирск, Россия, 2015), «Modern Development of Magnetic Resonance» (Казань, Россия, 2015).

Публикации. Автором опубликованы 4 статьи в рецензируемых международных журналах, входящих в Перечень ВАК РФ для публикации материалов диссертаций и 14 тезисов докладов российских и международных конференций.

Личный вклад автора. Все экспериментальные данные по эффектам химической поляризации и люминесценции 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.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, пяти глав, выводов и списка литературы. Диссертация изложена на 103 страницах с 68 рисунками и 6 таблицами. Список литературы содержит 100 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. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИНАМИКА ХИРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВ В ЖИВЫХ ОРГАНИЗМАХ И МОДЕЛЬНЫХ СВЯЗАННЫХ СИСТЕМАХ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Литературный обзор состоит из двух частей. Первая часть посвящена обзору медицинской и биохимической литературы, в которой приведены примеры различий в лечебных свойствах энантиомеров. Поскольку объектом исследования в данной диссертации является один нестероидный противовоспалительный препарат напроксен, механизм действия которого связан с ингибированием фермента ЦОГ-2, то особое внимание в данной части уделено рассмотрению особенностей его связывания с этим ферментом. Из первой части литературного обзора следует, что оптические изомеры демонстрируют значительное разнообразие в лечебных свойствах, и это разнообразие имеет существенное клиническое значение. Отметим, что в большинстве вышеописанных случаев при взаимодействии хирального лекарства с ферментом или рецептором в реакции участвуют два хиральных центра: второй принадлежит остатку аминокислоты или нуклеотида. Таким образом, есть все физические предпосылки для проявления стереоселективности в таких процессах.

Вторая часть настоящего обзора посвящена исследованию физико-химическими методами природы стереоселективности хиральных лекарств с помощью модельных процессов. В рассмотренных работах исследуются так называемые связанные системы – молекулы, в которых донорная и акцепторная группировка связаны друг с другом молекулярным мостиком. При этом чаще всего, акцепторной частью является молекула лекарства, а донорной –

биологически активная молекула. Как следует из данных настоящего обзора, во многих связанных системах с участием нестероидных противовоспалительных препаратов фотооблучение приводит к эффективному тушению хромфора его партнером по механизму переноса энергии или электрона. При этом перенос электрона фактически только постулируется на основании самого факта тушения и оценки термодинамических характеристик исследуемых систем. Наблюдение эксиплексов в ряде систем позволяет предполагать также возможность протекания процессов с частичным переносом заряда.

Поскольку при взаимодействии НПВП с ферментом ЦОГ-2 в живых организмах предположительно играют роль донорно-акцепторные взаимодействия, то образование состояний с частичным и полным переносом заряда в диадах представляет значительный интерес. Как уже упоминалось выше, использование фотопроцессов для моделирования взаимодействия молекул лекарств с аминокислотными остатками в активных центрах ферментов и рецепторов широко применяется в литературе. Поэтому для получения доказательств существования стадий с частичным и полным переносом заряда при фотоиндуцированном взаимодействии одного из НПВП – (S)-напроксена и его (R)-изомера с хиральным донором электрона в диадах используется комбинация методов исследования короткоживущих частиц – ХПЯ и время-разрешенной флуоресценции.

ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Объектами исследования в данной диссертации были (рис. 1): [R, S]-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)-метил 2-(6-метоксинафталин-2-ил)пропионат (>99%, **(R,S)-/(S,S)-NPX-Pyr** или **2a/2b**), ((S)-1-метилпирролидин-2-ил) метил 4-([R, S]-2-(6-метоксинафталин-2-ил)пропанамид) бутират (>99%, **(R,S)-/(S,S)-NPX-AA-Pyr** или **3a/3b**), (1R, 3S)-((S)-1-метилпирролидин-2-ил) метил 3-([R, S]-2-(6-метоксинафталин-2-ил)пропанамид) циклопентанкарбоксилат (>99%, **(R,S)-/(S,S)-NPX-CyAA-Pyr** или **4a/4b**). Все они были любезно предоставлены нашими испанскими коллегами из лаборатории проф. М. А. Миранды Политехнического Университета Валенсии, чистота веществ проверялась высокоэффективной жидкостной хроматографией.

ЯМР-спектры регистрировались на спектрометре Bruker DPX 200 (магнитное поле 4.7Тл, резонансная частота 200МГц для ^1H , $\tau(90^\circ)=5,8\text{мкс}$), который оборудован приставкой для проведения фотооблучения непосредственно в датчике. В качестве источника света использовался эксимерный лазер Lambda-Physik EMG 101 (рабочая смесь XeCl , $\lambda_{\text{возб}}=308\text{нм}$, энергия импульса 100мДж, длительность импульса 15нс). Для измерения спектров ХПЯ использовались импульсные последовательности, позволяющие проводить эксперименты как с временным разрешением [4], так и в квазистационарных условиях [5].

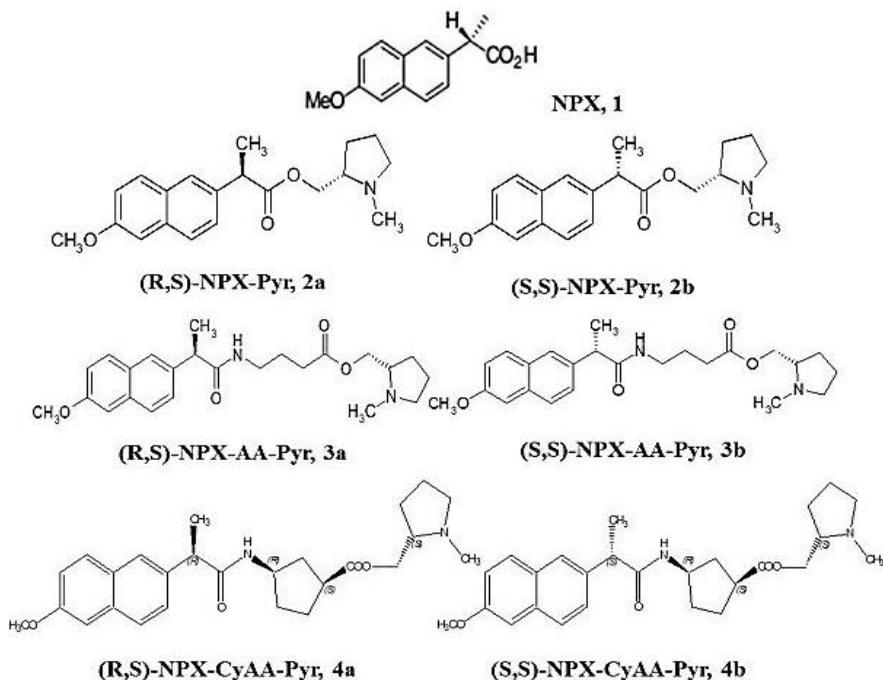


Рис. 1. Структуры исследуемых связанных систем

Измерение спектров и кинетических кривых тушения флуоресценции проводились на спектрофлуориметре FLS920 фирмы Edinburg instruments с высокой чувствительностью и высоким спектральным разрешением. При регистрации кинетических кривых тушения люминесценции использовали лазерные диоды EPLED, излучающих на длинах волн 250, 280, 300, 320 нм с длительностью импульса 0,6–0,75нс (спектральная ширина импульса ~5 нм) и диодный лазер EPL-375 (излучение на 375 нм, длительность импульса 60 пс). Обработка кинетических кривых (программы фирмы Edinburg Instruments – DATA PROCESSING и FAST) совместно с аппаратной функцией (АФ) за счет математической свертки позволяет определять времена фотофизических процессов с разрешением около 20 пс (при использовании лазера EPL-375) и 100 пс (при облучении образцов лазерными диодами EPLED). Полученные кинетические кривые моделировались решением системы дифференциальных уравнений для соответствующей системы. Моделирование осуществлялось при помощи программного обеспечения SPARK, основанного на численном решении системы дифференциальных уравнений методом Рунге-Кутта четвертого порядка [6].

ГЛАВА 3. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ХПЯ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ПРОЦЕССОВ С ПЕРЕНОСОМ ЗАРЯДА В ДИАДАХ С НАПРОКСЕНОМ

Для подтверждения гипотезы о внутримолекулярном переносе электрона, описанной в литературе [7], было выполнено исследование всех диад методом ХПЯ, оно и описано в главе 3. Поскольку чувствительность процессов с переносом заряда к изменению полярности среды широко известна, измерения проводились в средах с различной полярностью. На рис. 2 представлены эффекты ХПЯ, зарегистрированные при УФ-облучении в диаде (R,S)- и (S,S)-NPX-Рур **2 (a,b)** в дейтероацетонитриле. Поляризация на исходном соединении наблюдается на метильных, метиленовых и метиновых протонах пирролидинового фрагмента диады. В промежуточном БЦ, который образуется в акте внутримолекулярного переноса электрона, можно ожидать максимальных констант сверхтонкого взаимодействия (СТВ) для катион-радикала N-метилпирролидина: 2,9мТл (константы СТВ анион-радикала метоксинафталина находятся в районе 0,5мТл) [8]. Проявление ХПЯ на протонах исходного соединения позволяет предположить, что эта поляризация сформировалась именно в акте обратимого переноса электрона [9].

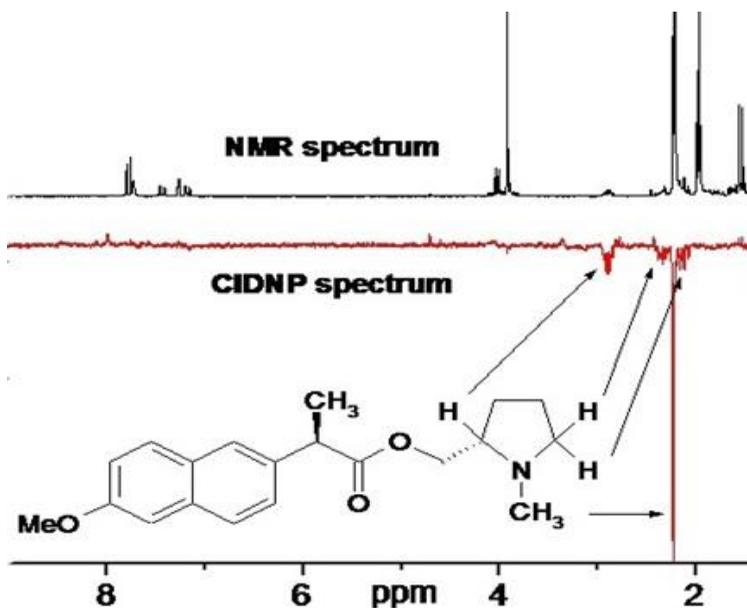


Рис. 2. ЯМР- и ХПЯ-спектры (R,S) NPX-Рур, **2a** в дейтероацетонитриле

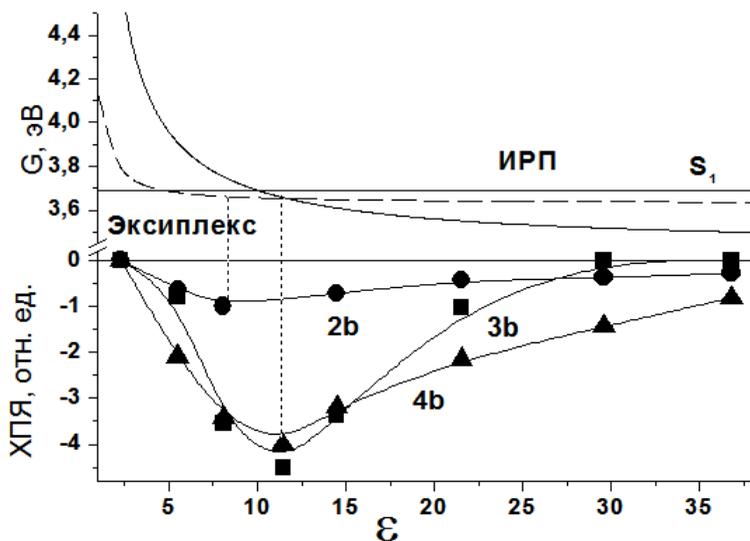


Рис. 3. Зависимость свободной энергии ион-радикальной пары (ИРП) катион-радикала N-метилпирролидина и анион-радикала метоксинафталина, и эксиплекса в этой системе (вверху). Зависимость эффективности ХПЯ от полярности среды для (S,S)-NPX-AA-Pyr **2b**, (S,S)-NPX-CyAA-Pyr **3b** и (S,S)-NPX-(S)-Pyr **4b** (внизу)

Зависимости эффективности ХПЯ протонов, находящихся в α -положении к атому азота пирролидинового фрагмента от полярности среды для всех исследуемых систем приведены на рис.3. Они представляют собой кривые с экстремумами, что, вообще говоря, не характерно для процессов с переносом электрона. Согласно классическим представлениям, зависимость квантового выхода разделенной ИРП от полярности среды имеет вид сигмоидальной кривой. Именно такой вид зависимости представлен на

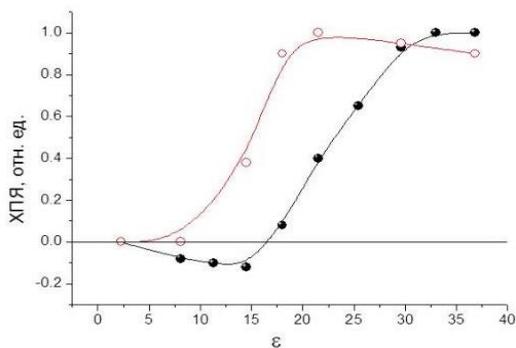


Рис. 4. Зависимость время-разрешённой ХПЯ (задержка $\tau = 1$ мкс) для систем: MeNPX и ТЭА (\circ) и MeNPX и AcPyr (\bullet) от полярности растворителя

рис. 4. для метиленовых протонов триэтиламина (ТЭА), поляризованных в акте обратного переноса электрона в системе синглетно возбужденный диметилнафталин-ТЭА.

С целью выявления особенностей молекулярной динамики в связанной системе было проведено сравнение её зависимости от полярности с таковой для диффузионного

тушения возбуждения метилового эфира NPX (MeNPX) двумя донорами: ацетатом N -метилпирролидина (AcPyr) и ТЭА (рис. 4).

В области с высокими значениями полярности среды знак химической поляризации для AcPyr и ТЭА противоположен знаку ХПЯ в той же области полярностей для протонов N -метилпирролидинового фрагмента диады **2** (рис. 4). Более того, в области с низкими значениями диэлектрической проницаемости среды ($\varepsilon < 10$), эффекты ХПЯ наблюдаются только при фотолизе диады или при диффузионном тушении ее аналога: системы $\text{MeNPX} + \text{AcPyr}$. При этом зависимость для N-CH_3 -протонов AcPyr при его взаимодействии с MeNPX демонстрирует смену знака (рис. 4). Все эти факты указывают на наличие дополнительного канала тушения возбужденного состояния NPX в составе диады **2** и в процессе диффузионного тушения. В случае напроксена – этим каналом может быть образование синглетного эксиплекса, находящегося в состоянии быстрого (сравнимого со временем жизни БЦ) динамического равновесия с бирадикалом цвиттер-ионом.

Возможности образования ИРП и эксиплекса в средах различной полярности оценивались с помощью уравнения Рэма-Веллера (1) [8]:

$$\Delta G = \left[E_{ox} \left(\frac{D}{D^+} \right) - E_{red} \left(\frac{A^-}{A} \right) \right]_{\varepsilon_0} - \frac{e^2}{\varepsilon \cdot r} + \Delta G_{solv} - E(^1\text{NPX}^*) \quad (1)$$

где $\Delta G_{solv} = \frac{e^2}{2} \left(\frac{1}{R^{D^+}} + \frac{1}{R^{A^-}} \right) \left(\frac{1}{\varepsilon} - \frac{1}{\varepsilon_0} \right)$ и ΔG – изменение энергии Гиббса реакции, E_{ox} и E_{red} – стандартные потенциалы окисления восстановления, e – заряд электрона, ε – полярность среды, r – расстояние между партнерами, ΔG_{solv} – изменение энергии Гиббса за счет сольватации частиц растворителем, E – потенциал S_1 возбужденного состояния напроксена (3,69эВ), R^{D^+} и R^A – радиусы частиц партнеров, соответственно, ε_0 – диэлектрическая проницаемость среды, в которой взяты значения потенциалов окисления/восстановления. Для наших партнеров $E_{ox}(\text{Pyr})=1\text{В}$, $E_{red}(\text{метоксинафталина})=2,6\text{В}$. Результат представлен на рис. 3.

Таким образом, согласно оценкам, в исследуемой системе формирование эксиплекса является наиболее выгодным в неполярных и слабополярных растворителях, а ИРП, в свою очередь, образуется преимущественно в полярных растворителях. Что касается возможности фотоиндуцированного переноса электрона между триплетным возбужденным состоянием напроксена ($E(^3\text{NPX})=2,7\text{эВ}$) и пирролидиновым фрагментом диады, то этот процесс является термодинамически невыгодным ($\Delta G > 0$).

Положение экстремума кривых рис. 3. указывает на то, что для этих диад максимальная поляризация формируется при больших значениях диэлектрической проницаемости среды ($\varepsilon \sim 11$). Точка максимума соответствует точке пересечения термов бирадикал цвиттер-иона и эксиплекса рис. 3. Таким образом, можно заключить, что в случае с диадой **2** равновесие сдвинуто в сторону эксиплекса, тогда как для диад с более длинными мостиками **3** и **4** наоборот – в сторону БЦ. Это наблюдение поддерживает распространённую

точку зрения, о том, что эксиплекс образуется в тех конфигурациях диады, где имеет место наибольшее сближения донора и акцептора.

Что касается различия в знаках ХПЯ для метиленовых протонов ТЭА и соответствующих пирролидиновых протонов, то это объясняется вкладом эксиплекса в рекомбинацию синглетного состояния БЦ (k_S). В БЦ, как и в ИРП анион-радикала NPX и катион-радикала Pуг, обратный перенос электрона происходит как из S, так и из T коллективных спиновых состояний. При этом известно, что для диффузионного тушения возбужденного состояния нафталина ТЭА величина k_S меньше, чем k_T [8]. Разные знаки ХПЯ метиленовых протонов ТЭА и N – метил пирролидина означают, что уход системы в эксиплекс меняет это соотношение в пользу вклада k_S .

Таким образом, согласно данным ХПЯ, во всех исследованных диадах происходит внутримолекулярный перенос электрона. Форма зависимостей эффективности ХПЯ от диэлектрической проницаемости указывает на то, что образовавшийся БЦ находится в состоянии быстрого динамического равновесия с эксиплексом.

ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ ДИАД С НАПРОКСЕНОМ

Поскольку метод ХПЯ не дает возможность наблюдать эксиплекс напрямую, для того, чтобы подтвердить его участие в исследуемом процессе, а также определить его роль в тушении возбужденного состояния, были использованы возможности оптических методов анализа, а именно – флуоресцентной спектроскопии, которая позволяет зарегистрировать короткоживущие возбужденные состояния.

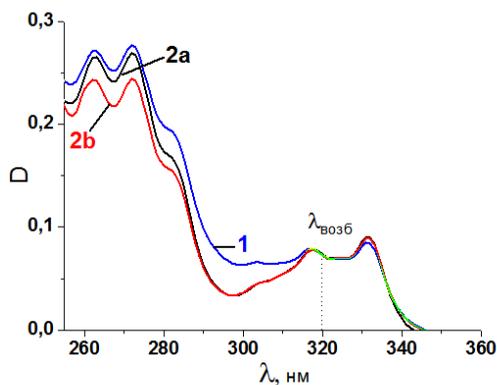


Рис. 5. Спектры поглощения метилового эфира напроксена (1), (R,S)-NPX-Пуг (2a) и (S,S)-NPX-Пуг (2b) в ацетонитриле, концентрация составляет $\sim 10^{-4}$ М. Пунктиром отмечена длина волны возбуждения для регистрации

В главе 4 описывается фотофизическое исследование диад методом флуоресценции, делаются окончательные выводы о механизме фотоиндуцированных процессов, протекающих в исследуемых системах. Рассматриваются отдельные стадии процесса, приводятся рассчитанные константы скоростей этих стадий.

Спектры поглощения обоих диастереоизомеров (R,S)- и (S,S)-NPX-Пуг и метилового эфира (S)- напроксена (для сравнения) представлены на рис. 5. Поскольку

хромофором в диаде также является напроксен, спектры поглощения изомеров диады, ожидаемо, близки друг к другу. Полосы поглощения относятся к π - π^* типу переходов. Хиральная конфигурация слабо влияет на спектральное распределение и силу осциллятора π - π^* переходов.

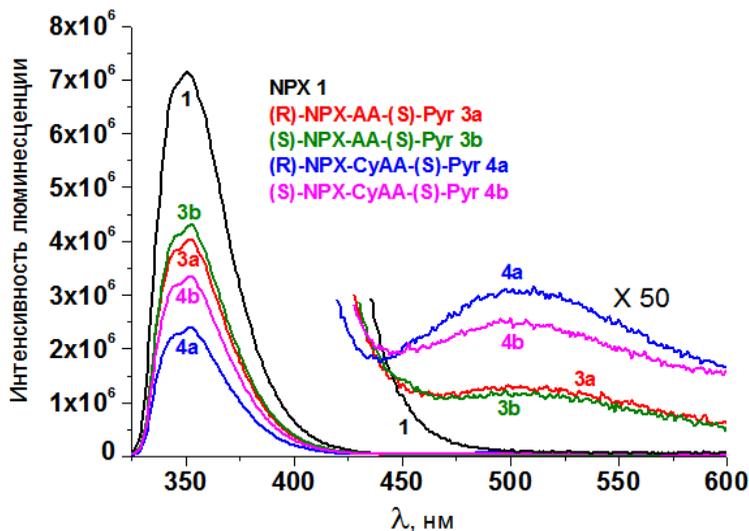


Рис. 6. Спектры флуоресценции 1, 3(a,b) и 4(a,b) в ацетонитриле ($\lambda_{возб}$ =320нм), концентрация $\sim 10^{-5}$ М.

На врезке показан увеличенный фрагмент спектра в длинноволновой области ($\lambda > 420$ нм), увеличенный в 50 раз

В спектрах флуоресценции диад есть две полосы испускания (рис. 6): с максимумом на длине волны $\lambda \sim 350$ нм и в длинноволновой области. Последнюю, в соответствии с работами [7], можно отнести к эксиплексу. Отметим, что несовпадение положений максимумов полос эксиплекса [7], скорее всего, связано с тем, что авторы использовали азрированный ацетонитрил (в данной работе непосредственно перед экспериментом все образцы барботировались аргоном для удаления кислорода). Спектры возбуждения для полос на длинах волн 350 и 520 нм были одинаковы и соответствовали возбуждаемой полосе поглощения, что говорит о том, что они образуются из одного и того же хромофора. Поскольку спектры люминесценции у NPX и диады аналогичны, можно предположить, что константы скоростей безызлучательных, излучательных и $S_1 \rightarrow T_1$ переходов также приблизительно равны друг другу. Поэтому ослабление интенсивности люминесценции можно связать с появлением нового канала релаксации возбужденного синглетного состояния – перехода в эксиплекс.

Диады, в отличие от самого NPX характеризуются двумя временами жизни флуоресценции – приведем для примера характеристики для диады 2:

коротким временем 2,71нс (для (R,S)-изомера и 3,36нс для (S,S)-) и длинным 11,2нс (11,4нс), близким к единственному времени жизни флуоресценции самого напроксена (12,8нс). В свою очередь, полоса эксиплекса (на $\lambda=520$ нм в ацетонитриле) описывается биэкспоненциальным приближением:

$$A_1 e^{-\frac{t}{\tau_{\text{роста}}}} + A_2 e^{-\frac{t}{\tau_{\text{гибели}}}}, \quad (2)$$

где A_1 и A_2 – вклады экспонент в общую кинетическую кривую, t – время наблюдения, $\tau_{\text{роста}}$ – время появления флуоресценции эксиплекса, $\tau_{\text{гибели}}$ – время гибели флуоресценции эксиплекса.

Поэтому кинетическую кривую эксиплекса можно разделить условно на 2 участка: роста люминесценции с характерным временем 2,35нс (2,88нс для (S,S)-изомера) и гибели со временем жизни 8,2нс (7,3нс, соответственно). Таким образом, образование эксиплекса при фотооблучении исследуемой диады можно считать доказанным.

Поскольку известно, что состояния с переносом заряда зависят от полярности среды, спектры и кинетические кривые флуоресценции были также исследованы в смесях растворителей различной полярности. Концентрация эксиплекса в растворе также как и положение максимума полосы в спектре флуоресценции зависят от полярности среды (рис.7). Полученные данные из стационарных и время-разрешенных экспериментов суммированы в табл. 1.

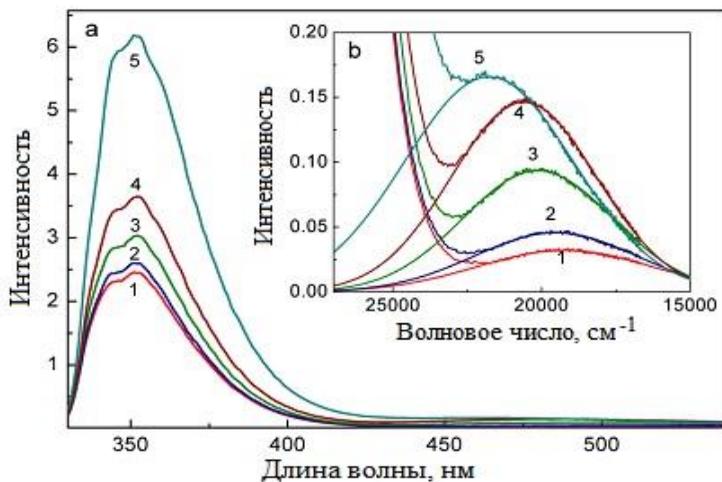


Рис. 7. Спектры испускания (S,S)-NPX-Пуг, **2b** диады в смеси ацетонитрил-бензол ($\lambda_{\text{возб}}=320$ нм): 100% CH_3CN ($\epsilon=36,8$) (1); 80% CH_3CN ($\epsilon=29,6$) (2); 60% CH_3CN ($\epsilon=21,6$) (3); 40% CH_3CN ($\epsilon=14,5$) (4); 20% CH_3CN ($\epsilon=8,1$) (5)

Таблица 1

Квантовые выходы (φ) и времена жизни (τ) люминесценции локального возбужденного состояния (ЛВ) диад и эксиплекса в процессе фотооблучения изомеров диад в растворителях с разной диэлектрической проницаемостью среды.

(R,S)-NPX-Пур, 2a								
ε	ЛВ (350нм)					Эксиплекс ($\lambda_{\text{макс}}$ – положение максимума)		
	$\varphi_{\text{фл}}$	$\tau_1/\text{нс}$	$A_1/\%$	$\tau_2/\text{нс}$	$A_2/\%$	$\varphi_{\text{экс}}(\lambda_{\text{макс}}/\text{нм})$	$\tau_{\text{роста}}/\text{нс}$	$\tau_{\text{либели}}/\text{нс}$
36,8	0,11±0,01	2,7	82	11,2	18	0,016±0,002 (520)	2,4	8,2
29,6	0,15±0,01	2,7	81	11,2	19	0,021±0,002 (512)	2,4	9,3
21,6	0,14±0,01	2,8	73	13,5	27	0,039±0,004 (497)	2,6	15,9
14,5	0,18±0,01	2,8	58	17,9	42	0,059±0,006 (486)	2,6	20,0
8,1	0,28±0,03	2,4	17	17,7	83	0,08±0,02 (459)	2,1	18,4
(S,S)-NPX-Пур, 2b								
ε	ЛВ (350 нм)					Эксиплекс ($\lambda_{\text{макс}}$ – положение максимума)		
	$\varphi_{\text{фл}}$	$\tau_1/\text{нс}$	$A_1/\%$	$\tau_2/\text{нс}$	$A_2/\%$	$\varphi_{\text{экс}}(\lambda_{\text{макс}}/\text{нм})$	$\tau_{\text{роста}}/\text{нс}$	$\tau_{\text{либели}}/\text{нс}$
36,8	0,14±0,01	3,4	78	11,4	22	0,009±0,001 (522)	2,9	7,3
29,6	0,15±0,01	3,4	76	11,4	24	0,011±0,001 (515)	3,1	9,5
21,6	0,18±0,01	3,4	70	13,0	30	0,020±0,002 (500)	3,3	15,2
14,5	0,22±0,01	3,5	59	16,7	41	0,030±0,003 (488)	3,3	19,0
8,1	0,36±0,04	2,9	21	17,0	79	0,037±0,008 (460)	2,7	17,7
(R)-NPX-AA-(S)-Пур, 3a								
ε	ЛВ (350 нм)					Эксиплекс ($\lambda_{\text{макс}}$ – положение максимума)		
	$\varphi_{\text{ЛВ}}$	$\tau_1/\text{нс}$	$A_1/\%$	$\tau_2/\text{нс}$	$A_2/\%$	$\varphi_{\text{экс}}(\lambda_{\text{макс}}/\text{нм})$	$\tau_{\text{роста}}/\text{нс}$	$\tau_{\text{либели}}/\text{нс}$
36,8	0,26±0,01	5,1	78	9,5	22	0,005±0,001 (502)	3,8	5,9
29,6	0,30±0,02	4,9	51	8,6	39	0,007±0,001 (496)	4,7	6,7
21,6	0,31±0,02	4,8	51	9,1	49	0,010±0,001 (488)	4,8	8,5
14,5	0,33±0,02	4,2	40	9,6	60	0,013±0,001 (479)	4,1	9,4
8,1	0,43±0,04	3,8	16	12,7	84	0,012±0,002 (455)	3,5	12,9
(S)-NPX-AA-(S)-Пур, 3b								
ε	ЛВ (350 нм)					Эксиплекс ($\lambda_{\text{макс}}$ – положение максимума)		
	$\varphi_{\text{ЛВ}}$	$\tau_1/\text{нс}$	$A_1/\%$	$\tau_2/\text{нс}$	$A_2/\%$	$\varphi_{\text{экс}}(\lambda_{\text{макс}}/\text{нм})$	$\tau_{\text{роста}}/\text{нс}$	$\tau_{\text{либели}}/\text{нс}$
36,8	0,28±0,01	5,3	73	10,9	27	0,004±0,001 (500)	3,4	6,4
29,6	0,32±0,02	5,1	58	9,7	42	0,007±0,001 (493)	4,3	7,3
21,6	0,36±0,02	4,8	44	10,0	56	0,009±0,001 (486)	4,7	8,8
14,5	0,43±0,02	4,7	33	12,3	67	0,013±0,001 (475)	4,9	10,9
8,1	0,54±0,08	3,7	12	12,1	88	0,012±0,002 (453)	3,3	(11,8)
(R)-NPX-CyAA-(S)-Пур, 4a								
ε	ЛВ (350 нм)					Эксиплекс ($\lambda_{\text{макс}}$ – положение максимума)		
	$\varphi_{\text{ЛВ}}$	$\tau_1/\text{нс}$	$A_1/\%$	$\tau_2/\text{нс}$	$A_2/\%$	$\varphi_{\text{экс}}(\lambda_{\text{макс}}/\text{нм})$	$\tau_{\text{роста}}/\text{нс}$	$\tau_{\text{либели}}/\text{нс}$
36,8	0,17±0,01	2,7	75	10,3	25	0,013±0,001 (506)	2,6	8,9
29,6	0,19±0,01	2,8	66	11,1	34	0,019±0,002 (496)	2,8	11,1
21,6	0,24±0,01	2,8	53	12,9	47	0,025±0,003 (489)	2,9	13,2
14,5	0,33±0,02	2,8	36	14,1	64	0,031±0,003 (476)	2,8	14,4
8,1	0,50±0,05	2,1	11	13,4	89	0,025±0,002 (455)	2,1	13,6
(S)-NPX-CyAA-(S)-Пур, 4b								
ε	ЛВ (350 нм)					Эксиплекс ($\lambda_{\text{макс}}$ – положение максимума)		
	$\varphi_{\text{ЛВ}}$	$\tau_1/\text{нс}$	$A_1/\%$	$\tau_2/\text{нс}$	$A_2/\%$	$\varphi_{\text{экс}}(\lambda_{\text{макс}}/\text{нм})$	$\tau_{\text{роста}}/\text{нс}$	$\tau_{\text{либели}}/\text{нс}$
36,8	0,23±0,01	4,1	70	10,5	30	0,011±0,001 (500)	3,6	6,6
29,6	0,26±0,01	3,9	60	11,3	40	0,015±0,001 (494)	4,0	11,2
21,6	0,31±0,02	3,7	45	13,2	55	0,022±0,002 (485)	3,9	13,8
14,5	0,43±0,02	3,3	26	14,1	74	0,025±0,003 (472)	3,4	14,5
8,1	0,55±0,08	2,3	6	13,4	94	0,018±0,002 (442)	2,3	12,9

Примечание: A_i – вклады экспонент в общую кинетическую кривую для ЛВ.

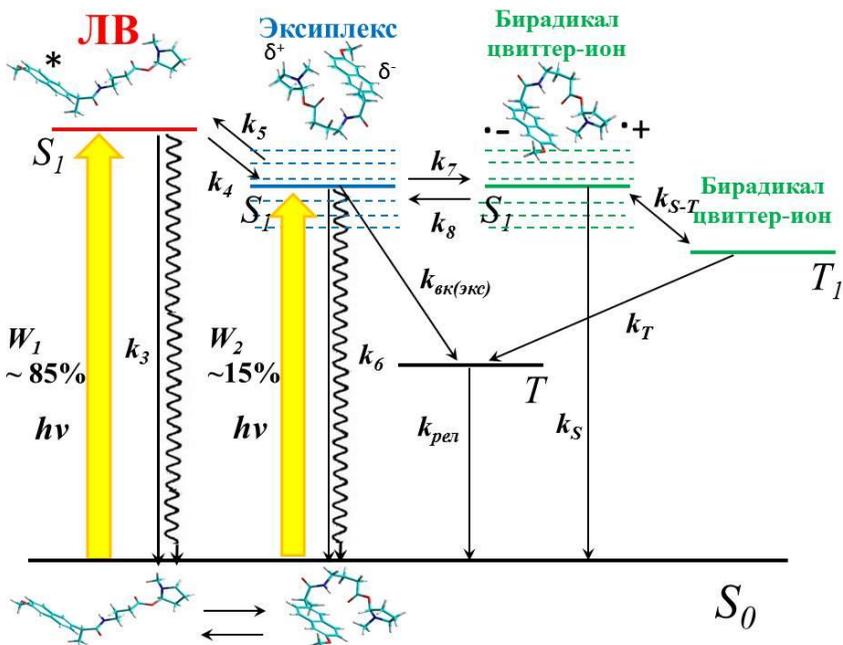


Рис. 8. Схема процессов, происходящих при фотооблучении исследуемых диад, содержащих (R)-/(S)-NPX и (S)-N-метилпирролидин в растворе

Приведенные результаты легли в основу общей схемы процессов, происходящих при УФ-облучении всех диад (рис. 8). Схема объединяет в себе все процессы, происходящие при тушении возбужденного хромофора диады в присутствии донора электронов. В данной схеме W_1 и W_2 представляют переходы диады в различных конформациях (скрученной и развернутой) в возбужденные состояния. Первый путь (W_1) это образование локального возбужденного состояния (ЛВ) из развернутой конформации, тогда как эксиплекс, в свою очередь, образуется из скрученной конформации (W_2). При математическом моделировании кинетических кривых k_1 и k_2 отражали долю различных конформаций, участвующих в реакции (около 0,8 и 0,2, соответственно). Эксиплекс находится в быстром динамическом равновесии с ЛВ состоянием (k_4 , k_5) и с БЦ (k_7 , k_8). ЛВ состояние и эксиплекс излучают с константами скорости k_3 и k_8 , соответственно. БЦ может быть в синглетном и триплетном изознергетических спиновых состояниях. При этом под влиянием магнитных взаимодействий в БЦ происходит спиновая конверсия (k_{S-T}). Обратный перенос электрона из обоих спиновых состояний БЦ приводит к образованию исходной диады в основном синглетном и триплетном возбужденном состоянии с константами скорости k_S и k_T . Возбужденное триплетное состояние релаксирует в основное синглетное состояние молекулы со време-

нем релаксации ($k_{\text{рел}}$). Эксиплекс, в свою очередь, претерпевает внутреннюю конверсию с константой скорости $k_{\text{вк(экс)}}$. Пунктирными линиями на рис. 8. изображена зависимость положения энергетических уровней БЦ и эксиплекса от диэлектрической проницаемости среды.

Кинетические кривые для диад были проанализированы в рамках упрощенной схемы. Моделирование осуществлялось при помощи программного обеспечения SPARK, основанного на численном решении системы дифференциальных уравнений методом Рунге-Кутты четвертого порядка [6]. Так были получены константы скоростей элементарных стадий (рис. 8).

Следует отметить, что все полученные величины показали стереодифференциацию, о которой идёт речь в следующей главе.

ГЛАВА 5. СТЕРЕОДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ В ДИАДАХ, СОДЕРЖАЩИХ ОПТИЧЕСКИЕ ИЗОМЕРЫ НАПРОКСЕНА

В главе 5 обсуждаются конкретные примеры различия в фотофизических характеристиках диастереоизомеров диад **2-4**, а также проводится сравнение полученных данных с результатами биохимических исследований.

Анализ рассчитанных констант скоростей элементарных стадий позволил проследить различия между диастереоизомерами исследуемых диад. Так, наибольшая разница констант скоростей отдельных стадий относится к стадиям с переносом заряда: k_4 , k_7 , в последнем случае эффект наблюдается только в полярных средах. Константа k_4 больше для всех (R,S)-диастереомеров диад рис. 9., тогда как в случае с k_5 не наблюдается систематической зависимости. Константа скорости k_7 , соответствующая процессу превращения эксиплекса в бирадикал цвиттер-ион (БЦ), показывает более выраженную зависимость от полярности среды, чем от оптической конфигурации.

Анализ зависимостей квантовых выходов флуоресценции ЛВ и эксиплекса от полярности среды (см. табл. 1) показал, что (R,S)-диастереомеры более склонны к процессам с переносом заряда, поскольку константы скорости образования эксиплекса и его квантовые выходы имеют большие значения, чем для (S,S)-. Что касается (S)-NPX, совместный анализ квантовых выходов флуоресценции эксиплекса и соответствующих констант скорости указывает на то, что в этом случае эксиплекс должен слегка медленнее образовываться и быстрее гибнуть. Последнее отражают меньшие значения квантовых выходов

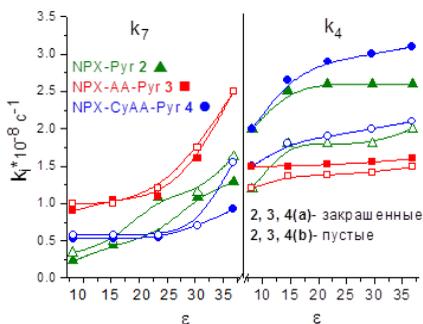


Рис. 9. Корреляция между константами скорости k_4 – переход из ЛВ в эксиплекс, k_7 – переход из эксиплекса в БЦ и полярностью среды для всех исследуемых диад

флуоресценции эксиплекса $\varphi_{\text{экс}}$ и большие значения квантовых выходов флуоресценции локального возбужденного состояния $\varphi_{\text{ЛВ}}$ для диад, содержащих (S)-NPX. Сравнение квантовых выходов флуоресценции всех диад показывает, что степень стереодифференциации зависит и от длины и от структуры мостика. Так, квантовый выход флуоресценции эксиплекса $\varphi_{\text{экс}}$ для (R,S)- и (S,S)-диастереомеров отличается больше всего для диады с коротким мостиком NPX-Пуr, и меньше всего для диады NPX-AA-Пуr с гибким мостиком. Тогда как диада NPX-СуAA-Пуr с жёстким мостиком показывает стереодифференциацию и в величинах $\varphi_{\text{экс}}$, и $\varphi_{\text{ЛВ}}$. При этом различие в значениях для (R,S)- и (S,S)-изомеров этой диады зависит от диэлектрической проницаемости среды меньше, чем в других случаях. Это может быть объяснено тем, что вклад состояний с переносом заряда в процесс тушения определяется в большей степени взаимным расположением донора и акцептора, чем эффектами окружения.

Совместный анализ данных ХПЯ и флуоресценции позволяет проследить за всеми короткоживущими интермедиатами, вовлеченными в процесс тушения возбужденного состояния хромофора в диадах: локальное возбужденное состояние, эксиплекс, бирадикал цвиттер-ион. Все они в той или иной степени зависят от полярности среды. Однако, только в случае ХПЯ источник этой зависимости полностью понятен; он обусловлен сдвигом равновесия «эксиплекс-БЦ» в сторону последнего с увеличением полярности среды.

Интересно посмотреть как квантовые выходы флуоресценции эксиплекса ($\varphi_{\text{экс}}$) и ЛВ ($\varphi_{\text{ЛВ}}$) соотносятся с эффективностью ХПЯ при разных полярностях. Анализ этих отношений может помочь идентифицировать основные факторы, которые влияют на квантовые выходы флуоресценции. Эта корреляция между эффективностью ХПЯ для диастереомеров обеих диад и квантовыми выходами флуоресценции в средах различной полярности показана на рис. 10.

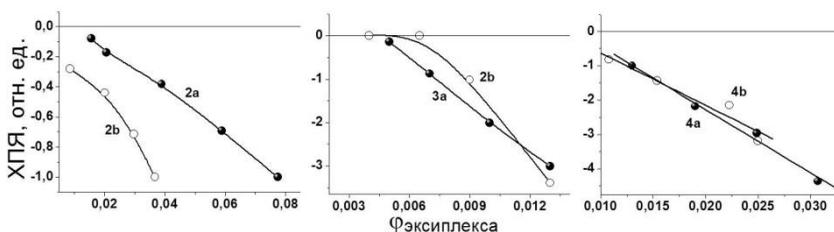


Рис. 10. Корреляция между эффектами ХПЯ и квантовыми выходами флуоресценции эксиплекса ($\Phi_{\text{эксиплекса}}$) для (R,S)-изомеров **2,3,4(a)** - ●; и (S,S)-изомеров **2,3,4(b)** - ○ исследуемых диад

Как видно из данных рис 10., зависимость практически линейна, особенно для (R,S)-диастереомеров. Это полностью подтверждает предыдущий вывод о том, что с увеличением полярности равновесие сдвигается в сторону БЦ. Эта корреляция позволяет конкретизировать различия в свойствах (R,S)-

и (S,S)-диастереомеров эксиплексов. Поскольку квантовый выход люминесценции эксиплекса $\varphi_{\text{экс}}$ для (R,S)-изомеров зависит от эффективности ХПЯ практически линейно, это означает, что состояния с переносом заряда вносят основной вклад в процессы образования и гибели эксиплекса. Тогда как $\varphi_{\text{экс}}$ (S,S)-диастереомеров, не демонстрирующие линейной зависимости, определяются не только процессами 4 и 7, но также и процессом 5.

Интересно сравнить реакционную способность (R,S)- и (S,S)-диастереомеров диад NPX-ПуГ, NPX-AA-ПуГ и NPX-СуAA-ПуГ в модельных процессах переноса заряда с различиями между активностями (R)- и (S)- NPX в биологических системах. Известно, что только (S)-NPX является ингибитором окисления арахидоновой кислоты (противовоспалительный эффект), но все изомеры производных арилпропионовой кислоты сильные ингибиторы окисления эндоканнабиноидов (анальгетический эффект), также (R)-NPX активнее претерпевает хиральную инверсию. Наши результаты показывают, что квантовые выходы флуоресценции эксиплексов для (R,S)-диастереомеров диад ($\varphi_{\text{экс}}$) больше до 2 раз и константы скоростей образования эксиплекса (k_4) несколько превышают таковые для (S,S)-аналогов (максимальный эффект в полтора раза). Разница между $\varphi_{\text{экс}}$ и k_4 для изомеров позволяет предположить, что вклад процессов с переносом заряда больше для диад, содержащих (R)-NPX. Это предположение также подтверждается линейным отношением между квантовым выходом люминесценции эксиплекса $\varphi_{\text{экс}}$ и эффективностью ХПЯ для (R,S)-диастереомеров (см. рис. 10), которое полностью определяется равновесием «эксиплекс-бирадикал цвиттер-ион».

В соответствии с этими результатами можно предположить, что (R)-NPX должен быть активнее в метаболизме под действием цитохрома P450, который включает процесс переноса электрона. На самом деле, в процессе окислительного метаболизма в микросомальной фракции цитохрома P450 для (R)-NPX отношение $v_{\text{макс}}/K_M$ больше в 1,3 раза чем для (S)-изомера [10]. Однако, в случае хиральной инверсии NPX-CoA эфиров другими ферментами (AMACR и др. трансферазы), (R)-изомер демонстрирует во много раз большую активность, чем (S)-.

Касательно (S)-NPX, известно, что он является слабым обратимым ингибитором ЦОГ-2. Поскольку мы считаем, что наша модельная реакция переноса заряда может в какой-то мере симулировать процесс донорно-акцепторного связывания лекарства с аминокислотой в активном центре фермента, меньшие $\varphi_{\text{экс}}$ и большие $\varphi_{\text{ЛВ}}$ для (S,S)-диад согласуются с большей обратимостью связывания (S)-NPX. Отметим, что это заключение соответствует результатам биохимических исследований К. Дугган и др. [3].

Также стоит упомянуть еще одно существенное различие между (S)- и (R)-оптическими изомерами NPX в составе диады. Это различие наблюдаемых коэффициентов ХПЯ N-CH₃ протонов (R,S)- и (S,S)-диастереомеров диады **4** в ацетонитриле. Для увеличения точности определения коэффициенты были измерены при фотооблучении смесей (R,S)- и (S,S)-диастереомеров

с разными концентрационными отношениями в ацетонитриле. В этом случае отличаются химические сдвиги N-CH₃ протонов диастереомеров (~6 Гц), тогда как коэффициенты экстинкции на длине волны возбуждения 308 нм для **4(a,b)** практически равны ($\epsilon_{308}(R,S)=836\pm 1\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, $\epsilon_{308}(S,S)=839\pm 9\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$). Различие в наблюдаемых коэффициентах усиления ХПЯ для диастереомеров составило 1,6±0,3 (RS/SS). Измерения проводились по спектрам ХПЯ, записанным как в квазистационарном варианте (32 накопления), так и с временным разрешением (16) с нулевой задержкой между импульсами.

По нашим данным это первое наблюдение различий в эффектах ХПЯ диастереомеров, но оно представляется вполне закономерным, если принять во внимание, что аналогичные различия для констант СТВ радикалов, содержащих разные хиральные центры, описаны в литературе. Оригинальным моментом здесь может быть то, что отличия обнаружены для продуктов рекомбинации короткоживущих бирадикалов диастереомеров, тогда как в литературе исследовались в основном стабильные радикалы или свободные радикалы при низких температурах. Таким образом, можно считать, что проявление различий в константах СТВ и эффектах ХПЯ диастереомеров означают различие в электрон-ядерных взаимодействиях в парамагнитных формах оптических изомеров.

ВЫВОДЫ

1. На основании анализа данных ХПЯ и время-разрешенной флуоресценции установлена полная схема фотоиндуцированного взаимодействия энантиомеров NPX с хиральным донором (S)-N-метилпирролидином в средах различной полярности.

2. Показано, что процесс тушения возбужденного состояния NPX включает стадии частичного и полного переноса заряда с образованием короткоживущих интермедиатов: локальное возбужденное состояние энантиомеров NPX, эксиплекс (состояние с частичным переносом заряда) и бирадикал цвиттер-ион (полный перенос заряда).

3. Анализ кинетических кривых тушения флуоресценции и квантовых выходов эксиплекса и локального возбужденного состояния NPX показал существование различий (стереодифференциация) для (R)- и (S)-изомеров. Так, различие в величинах квантовых выходов флуоресценции достигает двух раз, в константах скоростей отдельных стадий – полутора раз.

4. При этом степень стереодифференциации растет с уменьшением длины и увеличением жесткости мостика, связывающего донор и акцептор электронов, а также зависит от полярности среды.

5. Впервые зарегистрировано различие в эффектах ХПЯ диастереомеров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку полученные результаты продемонстрировали заметные различия в фотоиндуцированных процессах с переносом заряда при участии (R)- и (S)-NPX, представляется целесообразным распространить предложенную методику на исследование остальных НПВП. Это представляется актуальным, поскольку результаты биохимических исследований других НПВП, в частности метаболизма под действием цитохрома P450, а также ферментативной хиральной инверсии демонстрируют значительные различия для (R)- и (S)-оптических изомеров. Поскольку в настоящее время предлагается несколько новых направлений использования НПВП (анальгетическое, противоопухолевое воздействие), то полученные данные могут быть полезны для получения препаратов с заданными свойствами.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Magin I. M., Polyakov N. E., Khramtsova E. A., Kruppa A. I., Tsentalovich Yu. P., Leshina T. V., Miranda M. A., Nuin E., Marin M. L. Spin effects in intramolecular electron transfer in naproxen-N-methylpyrrolidine dyad // *Chemical Physics Letters*. – 2011. – V. 516. – N. 1-3. – P. 51-55.
2. Magin I. M., Polyakov N. E., Khramtsova E. A., Kruppa A. I., Stepanov A. A., Purtov P. A., Leshina T. V., Tsentalovich Yu. P., Miranda M. A., Nuin E., Marin M. L. Spin chemistry investigation of peculiarities of photoinduced electron transfer in donor–acceptor linked system // *Applied Magnetic Resonance*. – 2011. – V. 41. – N. 2-4. – P. 205-220.
3. Khramtsova E. A., Plyusnin V. F., Magin I. M., Kruppa A. I., Polyakov N. E., Leshina T. V., Nuin E., Marin M. L., Miranda M. A. Time-resolved fluorescence study of exciplex formation in diastereomeric naproxen–pyrrolidine dyads // *The Journal of Physical Chemistry B*. – 2013. – V. 117. – N. 50. – P. 16206-16211.
4. 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 // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2016. – N. 18. – P. 12733-12741.

Список цитируемой литературы:

- [1]. Атауллаханов Ф. И., Жаботинский А. М., Фотоиндуцированное восстановление феррипероксидазы I. Реакция с никотинамидаденин-динуклеотидом. // *Биофизика*. – 1975. – Т. 20. – С. 596-601.
- [2]. Polyakov N. E., Taraban M. B., Leshina T. V. Photo-CIDNP study of the interaction of tyrosine with nifedipine. An attempt to model the binding between calcium receptor and calcium antagonist nifedipine // *Photochemistry and Photobiology*. – 2004. – V. 80. – N. 3. – P. 565-571.

- [3]. Duggan K. C., Hermanson D. J., Musee J., Prusakiewicz J. J., Scheib J. L., Carter B. D., Banerjee S., Oaters J. A., Marnett L. J. (R)-Profens are substrate-selective inhibitors of endocannabinoid oxygenation by COX-2// Nature Chemical Biology. – 2011. – V. 7. – N. 11. – P. 803-809.
- [4]. Closs G. L., Miller R. J. Laser flash photolysis with NMR detection. Submicrosecond time-resolved CIDNP: kinetics of triplet and biradicals // Journal of the American Chemical Society. – 1981. – V. 103. – N. 12. – P. 3586-3588.
- [5]. Goetz M. Pseudo steady-state photo-CIDNP measurements // Chemical Physics Letters. – 1992. – V. 188. – N. 5-6. – P. 451-456.
- [6]. Numerical methods for ordinary differential equations / Butcher J. C.-(Wiley, USA), 2003.
- [7]. Jimenez M. C., Pischel U., Miranda M. A. Photoinduced process in naproxen-based chiral dyads // Journal of Photochemistry and Photobiology C. – 2007. – V. 8. – P. 128-142.
- [8]. Bargon J CIDNP from geminate recombination of radical-ion pairs in polar solvents // Journal of the American Chemical Society. – 1977. – V. 99. – N. 25. – P. 8350-8351.
- [9]. Spin polarization and magnetic field effects in radical / Molin Yu. N., Salikhov K. M., Sagdeev R. Z., Buchachenko A. L. - / (Akademiai Kiado, Hungary), 1984, 419p.
- [10]. Sevoz C., Benoit E., Buronfosse T. Thioesterification of 2-arylpropionic acids by recombinant acylcoenzyme A synthetases (ACS1 and ACS2) // Drug Metabolism and Disposition. – 2000. – V. 28. – N. 4. – P. 398-402.

Автор выражает искреннюю благодарность научному руководителю, д.х.н. проф. Лёиной Татьяне Викторовне, без которой бы не состоялась эта работа – за чуткое руководство, постановку задачи, помощь при выполнении работы и обсуждении полученных результатов, а также постоянную поддержку и заботу;

сотрудникам ИХКГ им. В. В. Воеводского СО РАН:

лаборатории Магнитных явлений во главе с д.ф.-м.н., профессором П.А. Пуртовым,

лаборатории Фотохимии во главе с д.х.н., профессором В. Ф. Плюским за помощь в постановке и проведении экспериментов, полезные советы и поддержку проводимых автором исследований, а также

к.х.н. А.А. Степанову (группа СПАС ИХКГ СО РАН) за проведение синтеза,

сотрудникам МТЦ СО РАН: к.ф.-м.н. П.С. Шерину и Д.В. Сосновскому.

ХРАМЦОВА Екатерина Андреевна

**ФОТОИНДУЦИРОВАННЫЕ ПРОЦЕССЫ ПЕРЕНОСА
ЗАРЯДА В ХИРАЛЬНЫХ СВЯЗАННЫХ СИСТЕМАХ**

Автореферат диссерт. на соискание ученой степени кандидата химических наук
Изд. лиц. ИД № 04060 от 20.02.2001.

Подписано к печати и в свет 19.08.2016.

Формат 60×84/16 Бумага № 1 Гарнитура “Times New Roman”

Печать оперативная. Печ. л. 1,2. Уч.-изд. л. 1,1. Тираж 120. Заказ № 60

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН

Просп. Акад. Лаврентьева, 3, Новосибирск, 630090