

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Бабенко Семена Владимировича

«Влияние комплексообразования по типу «гость-хозяин» на реакционную способность включенных молекул», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 01.04.17 – химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества

Известно, что организованная среда (жидкие кристаллы, коллоидные растворы, мицеллы и др.) способна кардинально менять механизмы и пути реакции. Одной из разновидностей организованной среды являются макроциклические молекулы (молекулы «хозяина» в химии инклюзивных соединений), способные нековалентно связывать сравнительно небольшие молекулы (молекулы «гостя»). Образующиеся при этом комплексы называются комплексами типа «гость-хозяин». Важно отметить, что данные комплексы интересны как с фундаментальной точки зрения, например для моделирования связывания молекул с биологическими макромолекулами – белками/ферментами, так и с практической точки зрения. Так, в работе используется один из наиболее известных представителей класса «хозяинов» - циклодекстрин. К настоящему моменту циклодекстрин уже используется в составе многих лекарственных препаратов для увеличения растворимости, биодоступности и стабильности действующих веществ. В своей диссертационной работе, С. В. Бабенко исследовал изменение стабильности комплексов с циклодекстрином при изменении состояния включенной молекулы под влиянием внешнего воздействия (например, под действием света), что является особенно актуальным, поскольку подобные исследования могут быть необходимы для прогнозирования судьбы активного вещества лекарственного препарата в комплексах с циклодекстрином и другими «хозяинами» в биологической среде, например на пути доставки молекул лекарств к клеткам-мишеням.

Диссертация Бабенко С.В. состоит из введения, пяти глав, заключения, списка опубликованных статей по теме диссертации, списка используемых сокращений и списка литературы. Общий объем диссертации составляет 111 страниц. Диссертация содержит 54 рисунка и 7 таблиц. Список литературы включает в себя 131 наименование.

Во введении описана актуальность работы, степень разработанности темы, приведены цели и задачи исследования, описана научная новизна, теоретическая и практическая значимость выполненной работы, методы исследования, указаны положения, выносимые на защиту, степень достоверности полученных результатов, соответствие специальности 01.04.17 – химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества, а также личный вклад соискателя

В главе 1 представлен «Литературный обзор», где изложено общее описание комплексов «гость-хозяин», факторы, которые влияют на стабильность данных комплексов, и описана структура молекул используемого в работе «хозяина» (β -циклодекстрина (CD)). Достаточно подробно продемонстрировано влияние циклодекстринов на механизмы и пути реакции. Основной акцент сделан на фотохимических реакциях, поскольку именно данный тип реакций исследуется в работе. Описаны спектроскопические методы и методики, используемые для определения стабильности комплексов с циклодекстринами – метод Бенеши-Гильдебранда. Также рассмотрены кинетические схемы, позволяющие определять термодинамическую константу связывания для короткоживущих молекул «гостя», для которых стандартными методами (ЯМР-титрование, спектрофотометрия, и др.) константу связывания оценить затруднительно.

В конце литературного обзора приведены основные заключения и сформулирована постановка задачи.

В главе 2 представлена «Экспериментальная часть», которая содержит информацию об используемых материалах и реактивах, а также о методах исследования, которые включают в себя лазерный импульсный фотолиз, ЯМР-спектроскопию и спектрофотометрию UV. Применение разных методов, например, лазерного импульсного фотолиза и время-разрешенной ХПЯ позволяет более полно охарактеризовать фотохимическую реакцию. Также стоит отметить, что применялись современные методики 2D ЯМР, например, DOSY (определение коэффициентов диффузии) и др., которые являются чувствительными и высокоинформативными методами для исследования подобных комплексов.

В главе 3 описаны результаты исследования фотохимической реакции между 2,2'-дипиридилем (DP) и N-ацетил-L-тирозином (TyrO⁻) в щелочной среде в присутствии β -циклодекстрина. С помощью ЯМР-спектроскопии и спектрофотометрии UV-Vis (при pH $\geq$ 11) было установлено, что в щелочных

условиях один из реагентов – дипиридил образует комплекс с циклодекстрином ($K_F \approx 100 \text{ M}^{-1}$), тогда как другой реагент – тирозин, находящийся в форме дианиона, не образует подобного комплекса ($K_F \approx 10 \text{ M}^{-1}$). Установлено, что циклодекстрин практически не влияет на скорость триплет-триплетной аннигиляции дипиридила. Однако, обнаружено, что скорость тушения триплетного дипиридила тирозином в присутствии CD заметно уменьшается.

Кинетический анализ спада промежуточного поглощения триплетного дипиридила в присутствии циклодекстрина и тирозина был выполнен в соответствии со схемой, описанной в разделе 1.1.5, где также приведено точное решение данной кинетической схемы. Следует подчеркнуть, что авторы исследования корректно воспользовались точным решением, поскольку реакции образования/распада комплекса и реакции тушения протекают примерно на одной и той же временной шкале. В результате анализа была определена константа связывания триплетного дипиридила с циклодекстрином, а также установлено, что константа скорости тушения триплетного дипиридила в комплексе с CD тирозином примерно на порядок меньше соответствующей константы для свободного дипиридила.

Четвертая глава представляет собой продолжение исследования, описанного в третьей главе. В ней рассматриваются процессы с участием радикалов дипиридила и тирозина, которые образуются после тушения триплетного состояния дипиридила, в присутствии CD. Для данного исследования был выбран метод время-разрешенной ХПЯ. Следует отметить, что судя по кинетическим схемам геминальной и объемной ХПЯ (рис. 31 и 33), анализ кинетической зависимости ХПЯ в присутствии CD является крайне сложной задачей по сравнению с анализом реакции без него. В частности, в кинетической схеме появляется много неизвестных параметров – диффузионная константа скорости рекомбинации для дипиридила в комплексе и тирозина, время ядерной спин-решеточной релаксации радикала в комплексе, и т.д. Тем не менее, авторам исследования удалось аппроксимировать экспериментальные кривые ВР-ХПЯ, используя дополнительные данные, полученные для диамагнитных молекул (коэффициенты диффузии и времена T_{1N} релаксации).

В пятой главе рассматривается еще одна система с участием β -циклодекстрина. На этот раз циклодекстрин сам реагирует с триплетно-возбужденной молекулой антрахинона, включенной в полость CD. Путем сочетания методов ВР-ХПЯ и лазерного импульсного фотолиза удалось

установить кинетические параметры тушения триплетного антрахинона как самим циклодекстрином, так и в реакции с молекулой тирозина и показать, что данные две реакции конкурируют между собой.

Автор диссертации продемонстрировал владение разными спектроскопическими методами, в том числе методами с микросекундным временным разрешением ВР-ХПЯ и лазерным импульсным фотолизом. Работа в целом выполнена на высоком уровне, и результаты вполне обоснованы. Тем не менее, при прочтении работы возникли некоторые вопросы и замечания, в частности:

1. В случае комплекса дипиридила с циклодекстрином ничего не сказано о пространственной структуре комплекса. Присутствие гидрофобной полости у циклодекстрина не указывает однозначно на то, что молекула будет заходить и «жить» именно в этой полости. Дипиридил может оставаться и с внешней стороны циклодекстрина, у верхнего или нижнего кольца, связываясь, с циклодекстрином, например посредством водородных связей.
2. Второй вопрос частично связан с первым. В тексте диссертации не приводятся комментарии, с чем могло быть связано уменьшение константы тушения дипиридила в комплексе с циклодекстрином в 10 раз. В том случае, если дипиридил находится снаружи циклодекстрина, то полученный результат нуждается в пояснении. Хотелось бы услышать комментарии на тот счет, почему константа скорости снижается в 10 раз, а не, скажем, в 100 или 1000 раз.
3. По какому механизму формируется поляризация продукта AQDS-CD на рисунке 45. Для формирования поляризации по механизму S-T₀ необходимо, чтобы радикалы находились на некотором расстоянии друг от друга, в противном случае поляризация не будет возникать из-за константы обменного взаимодействия, однако в случае, описанном в главе 5 настоящей диссертации, радикалы антрахинона и циклодекстрина находятся в связанном состоянии (в комплексе) близко друг к другу другу.
4. Насколько общепринятым является использованное обозначение комплексных частиц (или комплексов) ³DP:CD и DP:CD на стр. 8 диссертации)?

Также по тексту имеются недочеты, например:

5. Неудачно и громоздко сформулирована цель работы (стр.4 и 5 Автореферата и стр.6 Диссертации). По сути изучаются механизмы фотохимических реакций в присутствии и без β -CD между следующими реагентами:
А) 2,2'-дипиридиллом (DP) и N-ацетил L-тирозином (TyrO^-) ;
В) антрахинон-2,6-дисульффонатом (AQDS) и TyrO^- . Причем по типу «гость-хозяин» инклюзивные комплексы в темновых условиях образуют только соответственно DP и β -CD, а также AQDS и β -CD.
6. На рисунках 54 и 44 Диссертации по оси ординат отсутствуют единицы измерения.
7. На стр. 5 Автореферата даны сокращения для CD, AQDS, TyrO^- , а на стр. 10 в Автореферате вводятся повторно.
8. Подпись под Рис. 2 в Автореферате перенесена на следующую страницу.
9. Как известно в научной литературе физические символы и величины (например, константы скоростей реакций и квантовые выходы фотопроцессов) принято печатать наклонным шрифтом. Однако, как в Диссертации, так и в Автореферате константы скоростей реакций k и квантовые выходы ϵ процессов приводятся то наклонным шрифтом, то обычным шрифтом.
10. Цифру «1» в высказываниях « $^1\text{H ЯМР}$ » и « $^1\text{H ХПЯ}$ » принято печатать в верхнем регистре. Однако как в Диссертации (см. стр. 36), так и в Автореферате (см. стр.10) цифра «1» напечатана то в верхнем регистре (как принято), то обычным шрифтом.

Диссертационная работа «Влияние комплексообразования по типу «гость-хозяин» на реакционную способность включенных молекул» соответствует критериям п.9 Положения ВАК о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., а ее автор, Бабенко Семен Владимирович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 01.04.17 – химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества.

Официальный оппонент
Бабайлов Сергей Павлович
Доктор химических наук,
По специальности 02.00.04 - Физическая химия
Главный научный сотрудник лабораторий химии
полиядерных металл-органических соединений



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт неорганической химии им. А. В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук

Почтовый адрес: 630090, г. Новосибирск,

Проспект Академика Лаврентьева д. 3, ИНХ СО РАН

Электронный адрес: babajlov@niic.nsc.ru

Телефон: + 7 (383) 31658 35

10.02.2021

Согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета и их дальнейшую обработку.

Подпись Бабайлова С.П. заверяю

Учёный секретарь института



д.х.н. Герасько О.А.