

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Захватовой Натальи Владимировны «**Супрамолекулярные катализаторы радикального распада пероксидов на основе четвертичных аммониевых соединений**», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4 - Физическая химия.

Представленная к защите диссертационная работа Захватовой Натальи Владимировны представляет собой завершённое исследование, которое соответствует названию и поставленным цели и задачам.

### Актуальность темы

В последнее время большое внимание уделяется синтезу новых четвертичных аммониевых соединений (ЧАС) и изучению механизмов их бактерицидного действия. Диссертационная работа Захватовой Н.В. направлена на исследование взаимодействия природных, эндогенных ЧАС — производных холина с гидропероксидами, на изучение генерации радикалов и инициирования радикально-цепных процессов, как одного из механизмов защитного антимикробного действия. В работе показано, что холин и ацетилхолин катализируют распад гидропероксидов на радикалы в органических средах. При иммобилизации на твердой поверхности они сохраняют способность катализировать распад ROOH на радикалы и инициировать радикальные процессы полимеризации и окисления. А при взаимодействии с биосовместимыми полимерами ацетилхолин ускоряет радикальный распад гидропероксидов, обеспечивая синергизм в генерации радикалов. Эти исследования являются актуальными и характеризуются научной новизной и практической значимостью.

### Содержание диссертационной работы

Текст диссертационной работы изложен на 110 страницах. Диссертация состоит из перечня сокращений и обозначений, введения, четырех глав, формулировки основных результатов и выводов, списка использованных источников из 226 наименований, включает 41 рисунок и 17 таблиц.

**Первая глава** представляет собой литературный обзор и состоит из четырех разделов. В первом разделе рассмотрены, классифицированы и охарактеризованы биоцидные, антибактериальные вещества, включая поверхностно активные вещества и ЧАС. Отмечено, что объединение фрагментов ЧАС с полимерными материалами представляет собой одну из наиболее перспективных стратегий получения антимикробных биоматериалов, а иммобилизация этих соединений на системе-носителе может уменьшить токсичность и продлить их антибактериальную активность.

Значительную часть четвертичных аммониевых соединений составляют катионные поверхностно-активные вещества (кПАВ), многие из которых способны образовывать

мицеллы. Во втором разделе изложены основы процесса мицеллообразования и использования обратных мицелл и микроэмульсий в качестве микрореактора для проведения разнообразных химических реакций.

В третьем разделе проанализированы литературные данные о каталитическом действии катионных ПАВ на кинетику жидкофазного окисления углеводородов. Отмечается, что главным в механизме этого процесса является образование в неполярной среде совместных обращенных микроагрегатов ПАВ с гидропероксидами, в которых пероксидная связь ослабляется под действием сильного электрического поля двойного электрического слоя, что обеспечивает значительные скорости генерирования радикалов, недоступные при невысоких температурах для известных азоинициаторов.

В четвертом разделе подробно рассмотрены свойства биологически важных представителей ЧАС — холина (Ch) и его производных: ацетилхолина (ACh), L-карнитина (LCh) и фосфатидилхолина (PCh) и поставлена задача провести исследование генерации радикалов при участии гидропероксидов и этих соединений в сравнении с известными катионными ПАВ.

**Вторая глава** посвящена материальному и методическому обеспечению работы. Перечислены и охарактеризованы все использованные в ходе работы реактивы и материалы. Кратко описаны использованные экспериментальные методики: йодометрическое титрование, определение скорости генерирования радикалов методом ингибиторов, определение размеров микроагрегатов в мицеллярных растворах методом динамического светорассеяния, регистрация генерирования радикалов методом хемилюминесценции, исследование радикальной полимеризации методом изотермической калориметрии, исследование поверхностей методом сканирующей электронной микроскопии. Описана методика приготовления потенциальных катализаторов радикального распада ROOH путем адсорбции ЧАС на твердых носителях. Таким образом, в ходе выполнения данной работы был использован большой арсенал экспериментальных методов.

**В третьей главе** проведено экспериментальное исследование генерации радикалов при разложении гидропероксидов в органических растворителях в присутствии кПАВ и эндогенных производных Ch, рассмотрено влияние различных факторов на скорость инициирования радикалов. Показано, что такие кПАВ как цетилтриметиламмоний бромид (ЦТАБ), хлорид (ЦТАХ), цетилпиридиний бромид (ЦПБ) ускоряют распад гидропероксида кумила (ГПК) на радикалы с близкими скоростями, а Ch и ACh в сочетании с гидропероксидами также способны катализировать распад ROOH, но с меньшей скоростью. Скорость генерации радикалов уменьшается в ряду: ACh > Ch >> LCh, а PCh, хотя и образует компактные обращенные мицеллы, но не влияет на образование радикалов.

В работе подробно исследовано влияние катион-π взаимодействия на генерацию радикалов в системах ЧАС-ROOH. В частности, для ACh показано, что скорость генерирования радикалов в хлорбензоле ниже, чем в н-декане, и размеры микроагрегатов уменьшаются во времени. Вероятно, ароматические циклы в хлорбензоле и в ГПК способствуют связыванию ACh с гидропероксидом, но нарушают ориентацию пероксидной связи в микроагрегате, оптимальную для радикального распада.

Исследовано влияние холестерина (Chol) на скорость генерации радикалов. Установлено, что при добавке Chol размеры обратных мицелл ЦПБ и ЦТАБ не изменяются, но почти в два раза сокращается время установления устойчивого распределения микроагрегатов по размерам, и скорости инициирования уменьшаются. В случае ACh при добавке Chol достижение стационарного распределения по размерам тоже ускоряется, но размер мицелл уменьшается и  $W_i$  заметно увеличивается. Высказано предположение, что уменьшение размера мицелл способствует их структурированию, приводящему к увеличению скорости распада ROOH и генерации радикалов. Показано также, что добавки PCh уменьшают  $W_i$  и полностью останавливают инициирование при концентрациях, больших  $1 \cdot 10^{-5}$  М. Причиной этого является солюбилизация и изоляция системы, инициирующей радикалы.

Исследованы основные характеристики радикально-цепных процессов полимеризации стирола и ММА, инициированных катализаторами на основе ЦТАБ в сочетании с гидропероксидами кумила (ГПК) и третбутила (ГПТБ). Показано, что в обоих мономеров добавление ЦТАБ увеличивает скорость полимеризации и по-разному влияет на молекулярно-массовые характеристики и показатели полидисперсности полученных полимеров. Установлено, что в ММА скорости инициирования радикалов намного ниже, чем в стироле и в случае ГПК, и в случае ГПТБ, как в отсутствие, так и в присутствии ЦТАБ. Высказано предположение, что в случае ММА активность гидропероксидов существенно снижена за счет водородных связей с карбонильной группой. В целом, из полученных данных следует, что в полярном ММА мицеллярное инициирование менее эффективно, в особенности в случае ГПТБ.

**В четвертой главе** получены гетерогенные катализаторы радикального распада гидропероксидов путем иммобилизации ЧАС на порошках, стекле, кремниевой пластинке и биополимерах и исследованы их свойства. Для исследования на порошках использовали монтмориллонит натрия М, микрокристаллическую целлюлозу Cel и хитозан Chi, на которых адсорбировали ЦТАБ и ACh из хлороформного раствора. Полученные катализаторы исследовались в модельных реакциях радикальной полимеризации стирола и ММА в присутствии гидропероксида кумила ГПК. Показано, что в обоих мономеров добавки

катализаторов увеличивают скорости полимеризации, причем в стироле скорости значительно ниже по сравнению с полимеризацией ММА. По влиянию на скорости полимеризации и генерирования радикалов катализаторы располагаются в ряды:

В стироле: Cel/ЦТАБ > Cel/ACh  $\approx$  M/ЦТАБ > M/ACh > Chi/ЦТАБ > Chi/ACh.

В ММА: Cel/ЦТАБ > M/ACh > M/ЦТАБ > Chi/ЦТАБ > Cel/ACh > Chi/ACh.

Сделан вывод, что относительно высокие скорости генерирования радикалов при контакте с гидропероксидами в случае Cel/ЦТАБ и Cel/ACh открывают возможность создания дезинфицирующих и лечебных материалов на целлюлозной основе.

Получены тонкие пленки на плоских стеклах с адсорбционным слоем ЦТАБ или ACh путем погружения их на два часа в стирол, содержащий ГПТБ. Методом сканирующей электронной микроскопии показано, что при адсорбции ЦТАБ и ACh на монтмориллонит натрия адсорбат раздвигает слои и увеличивает эффективную поверхность сорбента. Показано также, что в присутствии гидропероксида на поверхности кремниевой пластинки с хемосорбированными ACh и Ch происходит окислительная конденсация ненасыщенных липидов, которую можно рассматривать как первый шаг в моделировании атеросклероза.

Проведено исследование взаимодействия ACh с биополимерами – поли-3-гидроксibuтиратом (ПГБ), полилактидом (ПЛА) и поликапролактоном (ПКЛ), которые являются биосовместимыми биоразлагаемыми полиэфирами, пригодными для получения волокон, нитей и нетканых материалов медицинского назначения. Показано, в частности, что добавление к растворам полимеров ACh приводит к уменьшению размеров полимерных наночастиц.

Для исследования взаимодействия биосовместимых полимеров и ACh был измерен электрохимический потенциал или дзета – потенциал ( $\zeta$ -потенциал), который возникает на границе раздела между твердой поверхностью и жидкостью в коллоидных системах и характеризует заряд частиц в дисперсных системах, а его изменение свидетельствует о химической адсорбции частиц на поверхности. Показано, что добавка ACh в ПЛА и ПГБ заметно уменьшает потенциал, а в смеси ПКЛ с ACh  $\zeta$ -потенциал практически такой же, как в растворе индивидуального ПКЛ. Снижение  $\zeta$ -потенциала при добавлении ACh к растворам полимеров свидетельствует об их взаимодействии.

Измерение скорости инициирования радикалов в присутствии ГПК показало, что индивидуальные полимеры тоже ускоряют образование радикалов. При добавлении ACh наблюдается синергизм в инициировании радикалов, т.е. скорость инициирования в смеси больше, чем сумма индивидуальных скоростей. Наибольший эффект проявляется в смеси ACh с ПГБ.

## **Научная новизна и практическая значимость**

Впервые установлено, что холин (Ch) и ацетилхолин (ACh) подобно известным поверхностно-активным веществам катализируют распад гидропероксидов ROOH на радикалы в органических средах. Показано, что эндогенные четвертичные аммониевые соединения (ЧАС) Ch и ACh в органических средах образуют с ROOH совместные микроагрегаты, в которых каталитически ускоряется распад ROOH на радикалы. Генерация радикалов при взаимодействии ЧАС с гидропероксидами и последующие радикальные реакции являются одним из механизмов бактерицидного действия ЧАС.

Впервые выявлена способность эндогенных Ch и ACh при иммобилизации на твердой поверхности (порошки целлюлозы и монтмориллонита, кремниевые пластинки) катализировать гомолитический распад ROOH на радикалы и инициировать радикальные процессы полимеризации и окисления в органических средах. Установлены кинетические характеристики радикально-цепных процессов полимеризации стирола и ММА.

Впервые показано, что ACh взаимодействует с биосовместимыми полимерами поли-3-гидроксибутиратом (ПГБ), полилактидом (ПЛА) и поликапролактоном (ПКЛ) в хлороформном растворе. Индивидуальные ПЛА, ПКЛ, ПГБ и ACh ускоряют радикальный распад ROOH, а в смеси полимеров с ACh наблюдается синергизм в генерации радикалов. Это открывает перспективы для создания биополимерных волокнистых материалов с новыми свойствами, которые могут использоваться в биомедицине.

## **Обоснованность и достоверность результатов**

Положения, выдвигаемые на защиту, аргументированы и раскрыты в тексте диссертации и автореферата. В ходе работы использован большой набор современных физико-химических методов исследования, позволяющий охарактеризовать объект рассмотрения с разных сторон. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения, поскольку она базируется на большом объеме, точности и воспроизводимости экспериментальных данных.

## **Замечания по диссертации**

1. На стр. 64 автор, объясняя образование пероксильных радикалов в мицелярной системе, ссылается на реакции (16)-(22) классической схемы реакций цепного окисления углеводов. Это неправильно. В рассматриваемых условиях пероксильные радикалы образуются по реакциям радикалов RO• и HO• с гидропероксидами.

2. Во Введении говорится, что цель исследования заключалась в получении катализаторов радикального распада ROOH на основе производных Ch. Результаты работы показывают, что в большинстве случаев производные Ch уступают по инициирующей

