

## ОТЗЫВ

Официального оппонента на диссертационную работу Ле Динь Туан «Адсорбция L- и D-гистидина на углеродных нанотрубках из водных растворов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия

Современное фармацевтическое производство нуждается в новых сорбентах, обеспечивающих эффективное разделение энантиомеров лекарственных препаратов. Однако существующие хиральные сорбенты не обеспечивают высоких коэффициентов разделения оптических изомеров, поскольку высокая чувствительность хирального селектора существенно подавляется при его закреплении на подложке-носителе, что в свою очередь отражается на результирующей энантиоселективности сорбента.

Углеродные нанотрубки являются одними из тех материалов, выдающиеся оптические, электронные и каталитические свойства которых активно используются в современном материаловедении, тем не менее, обладающие не раскрытым потенциалом в отношении механизмов нековалентного взаимодействия и хирального распознавания веществ. В связи с этим, тема диссертационной работы Ле Динь Туан затрагивает и решает **актуальную** проблему по выявлению природы и механизма взаимодействий углеродных нанотрубок с оптическими изомерами незаменимой аминокислоты гистидина, участвующей в процессах биосинтеза белков.

Рассматриваемая диссертационная работа представлена в строгой и лаконичной форме, аргументированно и законченно изложена на 141 стр., включая введение, 4 главы, выводы, список литературы (180 источников), содержит 22 таблицы и 62 рисунка. Работа привлекает своей тематикой, постановкой и выбранными подходами к решению задач, стилем изложения, экспериментальными методами исследования, которые включают методы физической и аналитической химии, компьютерного моделирования, и теоретическим описанием результатов. Диссертационная работа аккуратно

оформлена, литература соответствует правилам актуального ГОСТ, таблицы и графический материал информативны.

В 1-ой главе автор раскрывает особенности структуры однослойных и многослойных УНТ, критерии возникновения их хиральности, механические, электрические и сорбционные свойства. Широкий ряд работ последних десятилетий свидетельствует об актуальности использования наносорбентов на основе УНТ в системах с неорганическими, органическими веществами, чрезвычайной эффективности для извлечения ионов тяжелых металлов, а практически неограниченные возможности функционализации УНТ делают универсальными материалами, свойства которых можно легко настраивать под желаемые задачи. Большая группа работ, на которые ссылается автор, квантовохимическими расчетами подтверждают слабую связь биологических молекул с боковой стенкой нанотрубки, основной вклад нековалентных взаимодействий, образование наиболее стабильных комплексов углеродных нанотрубок с ароматическими аминокислотами и возможность инкапсулирования аминокислот внутрь нанотрубок. Существующие проблемы касаются методов синтеза УНТ, их эффективности и стоимости.

Другой проблемой настоящего, как подчеркивает автор, является отсутствие понимания механизмов хирального распознавания, поскольку точную структуру хирального селектора трудно установить вследствие его незначительных размеров. Существующей модели «трехточечного взаимодействия» в этом году исполняется 90 лет, и пока она остается единственной теорией энантиоразделения. На данный момент информацию о механизме хирального распознавания получают главным образом экспериментально, посредством либо синтетических, либо естественных хиральных селекторов. В то же время, автор подчеркивает **востребованность** компьютерных методов, один из основных методов настоящей диссертационной работы, позволяющих вычислять координаты атомов и тем

самым устанавливать наилучшую молекулярную конформацию хирального селектора и его связь с энантиомером.

В главе 2 диссертационной работы автор дает характеристику основным объектам исследования, включающим одностенные углеродные нанотрубки и растворы энантиомеров гистидина, описывает способы получения изотерм и кинетических зависимостей сорбции, спектрофотометрического определения гистидина в водном растворе. **Особого внимания** в данной главе заслуживают разделы 2.4-2.6, в которых диссертант подробно описывает компьютерный эксперимент, выполненный на модельной правовращающей нанотрубке хиральности (7,6) с использованием пакета программ Gaussian 09 и метода теории функционала плотности B3LYP, а также модель кластерной адсорбции, аналитическое выражение изотермы которой используется автором для анализа экспериментальных данных.

Вместе с тем, в разделе 2.1 следовало бы указать, какие именно нанотрубки – открытые или закрытые, использовались в адсорбционном эксперименте, каков был их индекс хиральности; дать ссылку на источники литературы, из которого представлены характеристики УНТ в таблице 2.1 и характеристики аминокислот в таблице 2.2, отметить различную растворимость аминокислот в разных растворителях.

3-я глава диссертационной работы представляет экспериментально полученные изотермы адсорбции L- и D-гистидина исследуемыми УНТ из водных растворов, которые **впервые** изучены автором в широком диапазоне температур (25-80 °С). Интерпретируя вид изотерм согласно классификации ИЮПАК и классических представлений о физико-химическом равновесии, автор **достоверно** устанавливает экзотермический характер процесса адсорбции гистидина на поверхности УНТ, **подтверждает** их существенно большее сродство к D-энантиомеру по сравнению с L-изомером и обосновывает вывод о преимущественно правовращающем характере исследуемых хиральных УНТ. Используя затем экстраполяцию значений

адсорбции в область более высоких температур, автор определяет область температур -  $T_L \sim 121^\circ\text{C}$  и  $T_D \sim 146^\circ\text{C}$  в качестве возможной для 100% десорбции L- и D-гистидина, что является как **научно значимым** фактом, так и **практически важной** рекомендацией к использованию для регенерации УНТ путем термического воздействия. Однако, утверждение диссертанта об отнесении изотерм к IV типу в классификации ИЮПАК является отчасти неверным, поскольку начальный участок на всех изотермах (рис. 3.1-3.3) является вогнутым, что свидетельствует о слабо выраженных взаимодействиях типа сорбент-сорбат и роднит данную область изотерм с изотермами типа III или V, вид которых также указывает на кластеризацию молекул сорбата и их сорбцию на активных центрах непористого сорбента [Thommes M., Kaneko K., Neimark A.V., Olivier J.P., Rodriguez-Reinoso F., Rouquerol J., Sing K. S.W. *Physisorption of gases, with special reference to the evaluation of surface area and pore size distribution (IUPAC Technical Report)* // *Pure Appl. Chem.* 2015; 87(9-10): 1051–1069].

Следует отметить **достоверно** установленную автором чувствительность коэффициентов разделения энантиомеров гистидина к изменению температуры и концентрации раствора при сорбции на УНТ: в области высоких концентраций ( $C > 0,025 \text{ M}$ ) эффективное разделение достигается в диапазоне  $25-45^\circ\text{C}$ , при более низких концентрациях гистидина – коэффициент разделения оптических изомеров достигает 3,5-4,2, что существенно превышает известные литературные данные и указывает на перспективность исследуемых УНТ в качестве сорбента для энантиоразделения и высокую **практическую значимость** результатов.

**Научная значимость** работы усиливается в разделах 3.3 и 3.4, в которых автор показал **адекватность** применения общего уравнения изотермы кластерной адсорбции и оценил размерность кластера, емкость монослоя и коэффициент равновесия при сорбции энантиомеров гистидина. **Впервые** выявлено, что при низких концентрациях ( $< 0,0165 \text{ моль/дм}^3$ ) происходит сорбция преимущественно мономеров гистидина, а в области более высоких концентраций сорбируются главным образом кластеры из 13

(L-гистидин) или 9 молекул (D-гистидин) до выхода на плато. С повышением температуры до 35-45 °С и выше размер сорбируемых кластеров снижается до 7 для обоих типов оптических изомеров. Интерпретируя экспериментальные уравнения изотерм адсорбции, автору удалось выявить вклад мономеров и кластеров в сорбционный процесс и указать на изменение их соотношения с повышением температуры, что является **научно значимым**.

Сравнительная интерпретация экспериментальных изотерм в рамках моделей Ленгмюра и БЭТ, детально проведенная автором в разделе 3.4, убедительно свидетельствует в пользу модели кластерной адсорбции, как наиболее адекватно описывающей сорбцию L- и D-гистидина в широком интервале концентраций и температур, что говорит о **достоверности** результатов.

В главе 4 диссертант Ле Динь Туан использует методы квантовой химии для моделирования сорбционных взаимодействий гистидина с правовращающей УНТ. Проведенные расчеты расстояний между центрами масс сорбента и сорбата совместно с величинами эффективных атомных зарядов в оптимизированных структурах адсорбата подтверждают экспериментально обнаруженный и рассмотренный в главе 3 факт большего сродстве УНТ к D-энантиомеру, что указывает на **достоверность** результатов. Более того, автор приходит к **теоретически важному** выводу о том, что между сорбентом и сорбатом не образуются ни ковалентные, ни ионные связи, а наиболее вероятным механизмом сорбции является взаимодействие посредством сил Ван-дер-Ваальса и  $\pi$ - $\pi$  стэкинг-взаимодействие между имидазольным кольцом гистидина и УНТ. По оценкам автора вклад стэкинг-эффекта в энергию адсорбции D- и L-гистидина является значительным и составляет соответственно 44,3 и 44,9 % при сорбции мономеров и 29,1 и 43,8% при сорбции димеров, в результате

чего селективные свойства хиральных УНТ к энантиомерам гистидина снижаются.

В разделе 4.2, предлагая наиболее вероятные оптимизированные структуры, автор убедительно доказывает и количественно подтверждает, что формирование кластеров при сорбции энантиомеров начинается с образования таких димеров, как L-, так и D-гистидина, которые имеют наибольшее число точечных взаимодействий атомов O и N аминокислоты с атомами углерода нанотрубки и, как следствие, ближе подходят к поверхности сорбента и дают самые высокие значения энергии адсорбции (98.53 кДж/моль для L-изомера и 113.38 кДж/моль для D-изомера). При этом, сравнение характеристик и структур этих димеров (2L4 и 2D4) позволило автору установить определяющий вклад обоих имидазольных колец в энергию адсорбции посредством  $\pi$ - $\pi$  взаимодействий димеров D-гистидина с УНТ в отличие от димеров L-гистидина.

Кроме того, энергетическую предпочтительность кластерной адсорбции, установленную в главе 3, автор подтверждает оценками средней энергии и числа водородных связей между биполярными ионами гистидина, значения которых возрастают при увеличении размера кластера вследствие кооперативной природы водородных связей, что подтверждает **научную значимость** проведенных квантовохимических расчетов.

**Теоретически значимыми** являются установленные в диссертационной работе факты: экзотермического характера адсорбции энантиомеров гистидина на поверхности УНТ за счет нековалентного взаимодействия и существенного вклада стекинг-эффекта имидазольного кольца и поверхности УНТ; повышенного сродства исследуемых хиральных УНТ к D-энантиомеру гистидина и их преимущественно правовращающий характер; различного соотношения вкладов мономеров и кластеров размерностей 13, 8, 7 молекул для L-гистидина и 9, 7 молекул для D-гистидина в суммарную адсорбцию на поверхности УНТ; термодинамических и квантовохимических оценок

энергии адсорбции оптических изомеров гистидина углеродными нанотрубками.

**Практическая значимость** работы заключается в установлении диапазона концентраций и температур, обеспечивающих существенно высокие коэффициенты разделения энантиомеров гистидина по сравнению с известными сорбентами; а также в установлении области температур, соответствующих 100 % десорбции аминокислоты и рекомендуемой для термической регенерации наносорбента.

Вместе с этим, следует отметить некоторые **замечания** по работе:

1. На рис. 1.1 в главе 1 в действительности изображены три рисунка, которые следовало бы пронумеровать литерами «а», «б», «в». Далее по тексту главы описывается строение закрытой УНТ, конец которой, похож на полусферу фуллерена, однако на рис. 1.1 и других рисунках представлены только открытые УНТ.
2. Угол тета является основной математической характеристикой УНТ, однако на рис. 1.2, при описании возникновения хиральных свойств УНТ, он показан так мелко, что его практически незаметно.
3. К рис. 1.3 и 1.4 на стр. 12 не даны ссылки на источники литературы. Необходимо уточнить, это рисунки автора или они заимствованы? В любом случае, на них необходимо правильно сослаться.
4. В главе 2, стр. 45, приведено распределение ионных форм гистидина, - как оно получено и почему не подтверждено ссылкой на источник литературы?
5. На стр. 47 в Таблице 2.4 приведены результаты кинетических исследований, однако воспроизводимость и точность результатов не указаны. Сколько измерений одной точки проводилось? Какова была воспроизводимость этих данных? Возможно время установления равновесия находится в пределах ошибки измерения и не зависит от температуры... Каков был вид и ход кинетической кривой? С чем Вы связываете такое длительное время установления адсорбционного равновесия?
6. Какова была интенсивность перемешивания в шейкер-инкубаторе при проведении сорбции? Могло ли это повлиять на время установления равновесия?

7. Поясните, почему в качестве модели для квантовохимического расчета были использованы правовращающие УНТ хиральностей (7,6) длиной 16 Å?
8. Согласно распределению ионных форм гистидина в растворе, содержание катионной и анионной форм аминокислоты достаточно заметное (15-20 %). Как Вы считаете каков будет их вклад в сорбцию и каков будет характер взаимодействий сорбент-сорбат и характер кластеров в этом случае?
9. Не совсем ясно, как оценивалась автором площадь поверхности УНТ, занимаемая димером 2D4-УНТ при сорбции, о которой говорится в утверждении *«Система 2D4-УНТ не только обладает значительно более высокой энергией адсорбции, но и требует меньшую площадь поверхности УНТ при адсорбции»* на с. 109 диссертации. Из рис. 4.9 следует, что площадь данного димера будет большей, чем для наиболее удаленного димера 2D3, обладающего наименьшей энергией адсорбции.
10. На рисунках 3.1-3.4 в разделе 3.1 представлены изотермы с одним плато, а не двумя, как автор спорно интерпретирует на стр. 80. В этом случае правильнее было бы говорить о точке перегиба, чем о плато, которое отсутствует.

Указанные замечания не снижают значимости полученных результатов и не влияют на общую положительную оценку диссертационного исследования Ле Динь Туан.

**Заключение.** Основные результаты диссертации опубликованы соискателем в рецензируемых научных журналах (из них 1 работа опубликована в журнале первого квартиля) и доложены на представительных научных конференциях.

Автореферат диссертации и опубликованные работы полностью отражают основное содержание работы.

Диссертационная работа Ле Динь Туан является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора химических наук, профессора Е.В. Бутырской, содержащей новое решение актуальной научной задачи о выяснении природы и механизма взаимодействия хиральных углеродных наносорбентов и молекул



органических амфолитов, имеющей существенное значение для специальности 1.4.4. Физическая химия.

Диссертация соответствует паспорту специальности 1.4.4. Физическая химия в пункте 1 «Экспериментально-теоретическое определение энергетических и структурно-динамических параметров строения молекул и молекулярных соединений, а также их спектральных характеристик»; пункте 3 «Определение термодинамических характеристик процессов на поверхности, установление закономерностей адсорбции на границе раздела фаз и формирования активных центров на таких поверхностях».

Можно заключить, что диссертация Ле Динь Туан "Адсорбция L- и D-гистидина на углеродных нанотрубках из водных растворов" удовлетворяет требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в «Положении о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Правительством Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (пункты 9-14) в действующей редакции, а ее автор Ле Динь Туан заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.


Официальный оппонент

доцент кафедры химии лесопромышленного факультета  
Федерального государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Воронежский государственный лесотехнический университет  
имени Г.Ф. Морозова»,  
кандидат химических наук (02.00.05 – электрохимия), доцент  
Новикова Людмила Анатольевна

394087, Россия, г. Воронеж, ул. Тимирязева д. 8  
тел. +7 (473) 2537659, e-mail: [yonk@mail.ru](mailto:yonk@mail.ru)

Даю согласие на обработку персональных данных.

Л.А. Новикова

  
Новикова «29» 05 2023 г.