

Отзыв

на автореферат диссертации Разживиной Ирины Андреевны
«Роль спилловера при получении меченых соединений методами изотопного обмена
с газообразным тритием», представленной на соискание ученой степени кандидата
химических наук по специальности 02.00.14 - радиохимия

Диссертационная работа И.А. Разживиной “ Роль спилловера при получении меченых соединений методами изотопного обмена с газообразным тритием ”, посвящена изучению влияния спилловера трития по углеродным подложкам и через газовую фазу при получении меченых соединений.

Представленные в настоящей работе результаты не в полной мере отражают решение целей, поставленных в этой работе. Наряду с определением радиоактивности полученных меченых тритием соединений целью диссертации являлось исследование механизма взаимодействия трития с органическими соединениями как при активации трития термической атомизацией, так и при использовании гетерогенных катализаторов. Также целью диссертационной работы также являлось установление природы реагирующих частиц и механизм спилловера. Еще одной целью диссертационной работы являлось определение вклада спилловера трития по подложке и через газовую фазу. Выполнение перечисленных в диссертации целей нельзя признать удовлетворительным.

Замечания по разделам автореферата.

Метод термической активации трития. Взаимодействие с индивидуальными соединениями.

Известно, что при термической активации образуется атомизированный водород, который обладает высокой реакционной способностью. При взаимодействии с ним в органическом веществе образуются свободные радикалы, которые даже охлажденном до 77 К приводят к реакциям изомеризации, рацемизации и гидрирования исходного соединения. Все это приводит к тому, что в полученных этой реакцией меченых пептидах значительная часть изотопной метки может быть связанной с поврежденными молекулами, которые потеряли свою физиологическую активность. Существенным недостатком диссертации является отсутствие данных по степени сохранения физиологической активности полученного этим методом меченого тритием даларгина. Наиболее подходящим для этого могло бы быть использование радиорецепторного анализа. Поврежденные молекулы меченого даларгина могут существенно исказить данные по распределению радиоактивности в аминокислотных остатках пептида.

Исследование механизма реакции изотопного обмена водорода предполагает экспериментальное исследование региоселективности (распределения по С-Н связям молекулы) и стереоселективности реакции по С-Н связям, а также определение энергии активации реакции изотопного обмена водорода по этим положениям. Теоретическое исследование реакции изотопного обмена водорода предполагает квантово-химическое моделирование исследуемой реакции обмена водорода для С-Н связей исследуемых молекул. Убедительным доказательством найденного механизма реакции активированного трития могло бы быть получение корреляции между экспериментальными и теоретическими данными по региоселективности, стереоселективности и энергии активации реакции

обмена водорода по С-Н связям анализируемых соединений. Таким образом, поставленную в диссертации цель по исследованию механизма реакции взаимодействия трития с даларгином при активации трития на вольфрамовой проволоке нельзя признать выполненной.

Метод термической активации трития. Взаимодействие с соединениями на подложках углеродных материалов.

Сделанное в этом разделе утверждение автора о том, что спилловер трития по поверхности углеродных листов протекает в виде атомов не подтверждено ни экспериментально ни теоретически. Ранее в помощь квантово-химических моделюирования было показано, что спилловер водорода в виде атомизированных частиц по графитовой поверхности термодинамически не выгоден. Также квантово-химическим расчетом было показано, что спилловер водорода по модельной графитовой поверхности в виде заряженной частицы происходит с энергией активации 10 ккал/моль [1]. При этом, экспериментально определенная величина энергии активации спилловера водорода по графитовой поверхности хорошо согласуется с этой величиной и составляет 15 ккал/моль. Данные о распределении трития в меченом ФБНа отсутствуют и по этому, утверждение об электрофильном характере реакции изотопного обмена в ФБНа при термической атомизации трития является необоснованным. Утверждение автора о том, что в при нанесении на стенки реактора часть молекул ФБНа и даларгина недоступны для атомов трития не подтверждены данными изотопомерного анализа меченых соединений.

*Активация трития на 5% Pd/C, 10% Pd/C и 5% Pd/MСГ при нагревании.
Взаимодействие с соединениями, нанесенными на катализаторы.*

Утверждение автора, что анализируемая реакция изотопного обмена водорода при нанесении вещества на гетерогенный катализатор происходила с участием спилловера водорода, экспериментально не доказано. Это связано с тем, что в твердой фазе, образованной при нанесении вещества на гетерогенный катализатор, реакция изотопного обмена водорода может происходить, как на металлических каталитических центрах, так и на кислотных центрах Бренстедовского типа, образующихся под действием спилловера водорода на неорганической поверхности [2]. Реакция обмена водорода на металлических каталитических центрах происходит без участия спилловер-водорода и сопровождается изомеризацией и гидрированием кратных связей. Реакция обмена водорода на кислотных центрах Бренстедовского типа, образующихся под действием спилловера водорода на неорганической поверхности, происходит по одноцентровому синхронному механизму при сохранении конфигурации асимметрических углеродных атомов меченого соединения. Такой механизм реакции изотопного обмена, происходящей под действием спилловер-водорода, позволяет получать высоко меченные тритием пептиды и белки с полным сохранением их физиологической активности [3]. В пользу того, что исследованная автором реакция изотопного обмена водорода происходила с участием металлических каталитических центров может свидетельствовать образование при этом продуктов гидрирования ФБНа (Рис 6б). Для ФБНа отсутствуют данные по региоселективности и энергии активации замещения С-Н связей. Таким образом, утверждение автора о электрофильном механизме реакции изотопного обмена в ФБНа и природе активированного при этом трития не подтверждены ни экспериментальными данными, ни теоретическими расчетами.

Приведенные выше замечания о недостаточной обоснованности утверждений автора по поводу механизма реакции обмена водорода в ФБНа в полной мере относятся и к его утверждениям по поводу реакции с даларгином, нанесенным на гетерогенный катализатор. Известны данные по региоселективности реакции даларгина со спилловер-водородом, которые были ранее получены с использованием спектроскопии тритиевого ЯМР и масс-спектроскопии [4]. Меченный тритием даларгин был получен этой реакцией с молярной радиоактивностью 138 КИ/ммоль и полным сохранением физиологической активности (по данным радиолигандного анализа на мембранном препарате опиоидного рецептора). Там же приводятся данные о реакционной способности С-Н связей даларгина по отношению к спилловер-водороду. Отсутствие в автореферате данных по региоселективности реакции обмена водорода в даларгине на тритий не позволяет автору диссертации сделать обоснованный вывод о электрофильном механизме исследованной автором реакции.

Известно, что ранее были выполнены экспериментальные и теоретические исследования кинетических изотопных эффектов для реакции изотопного обмена водорода органического соединения со спилловер-водородом. Установлено, что в отличие от других известных реакций изотопного обмена водорода, изотопный обмен со спилловер-водородом происходит с аномально низким кинетическим изотопным эффектом [5]. Анализ кинетических изотопных эффектов может быть использован автором диссертации в своих дальнейших исследованиях для получения данных о природе катализитических центров исследованной им реакции.

Взаимодействие с соединениями пространственно отдаленными от катализатора.

Утверждение автора о том, что образование низко меченых тритием соединений происходит с участием спилловер-водорода через газовую фазу, также вызывает сомнение. Это связано с тем, что выход атомов водорода с поверхности гетерогенного катализатора является крайне термодинамически невыгодным процессом. Для выбранных автором диссертации условий реакции, происходящей при пространственном разнесении вещества и катализатора, нельзя исключить того, что наблюдаемое небольшое включение трития в исследованные соединения происходит за счет спилловера водорода по поверхности стекла или попадания отдельных частиц гетерогенного катализатора в слой органического соединения.

Таким образом, выполнение поставленных в диссертации целей нельзя признать удовлетворительным. Работа требует существенной переработки и дополнения. В нынешнем виде диссертация не соответствует требованиям ВАК России, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Некоторые ссылки рецензента на известные публикации по теме диссертации :

1. Ю.А. Борисов и др, Квантово-химический расчет модели спилловера водорода на графитовой подложке. *Известия РАН, сер. хим.*, 1997, (3), 407-409
2. Ю. А. Золотарев и др, Твердофазный изотопный обмен со спилловер-водородом в аминокислотах, пептидах и белках, *Биоорган. химия*, 2005, 31, (1) 3-21

3. Yu.A. Zolotarev et al, Solid State Isotope Exchange with Spillover Hydrogen in Organic Compounds. *Chemical Reviews*, **2010**, *110*, 5425–5446
4. Yu.A. Zolotarev et al, New development in the tritium labelling of peptides and proteins using solid-state catalytic isotopic exchange with spillover-tritium. *Amino Acids* 2003, **24**, (4), 325-333
5. Zolotarev Yu.A et al, New Development in the Solid State Isotope Exchange with Spillover Hydrogen in Organic Compounds. *J. Phys. Chem. C*, 2013, *117* (33), pp 16878–16884; DOI: 10.1021/jp4015299 ISSN: 1932-7447.

Золотарев Юрий Александрович
Доктор химических наук
Профессор
Ведущий научный сотрудник
Лаборатория изотопно меченых физиологически активных веществ
ФГБУН Институт молекулярной генетики РАН
123182, Москва, пл. Курчатова, 2
<https://img.ras.ru/ru/contacts>
zolya@img.ras.ru
+7-499-196-02-13

Я, Золотарев Юрий Александрович, даю согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета, и их дальнейшую обработку.



Золотарев Ю.А.

«10» сентября 2019 г.

Подпись автора отзыва Золотарева Ю.А. заверяю.

Заместитель директора ФГБУН ИМГ РАН

Петр Андреевич Сломинский



Сломинский П.А.