

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Связова Сергея Владимировича «Развитие методов ядерной спиновой гиперполяризации на основе параводорода: от получения контрастных агентов до обогащения ядерных спиновых изомеров этилена», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.3.17 «химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества»

Работа Сергея Владимировича Связова посвящена крайне актуальной задаче – повышению чувствительности метода спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) за счет создания неравновесной поляризации спиновой системы. Высочайшая информативность ЯМР стала причиной того, что без этого спектрального метода невозможно представить себе работу современных химиков-синтетиков, специалистов в области структурной биологии, а также многих технологов, материаловедов и т.д. Более того, в виде магнитного-резонансной томографии (МРТ) ЯМР стал одним из ключевых методов диагностики в современной медицине. На протяжении всей истории своего развития ЯМР сталкивается с проблемой низкой чувствительности. Именно поэтому каждый прорыв в этом вопросе отмечается высокими наградами, такими как премия Вольфа (1983-й и 1991-й годы) и Нобелевская премия (1991-й и 2002-й годы). В настоящее время самые впечатляющие новые результаты в этой области относятся к комплексу методов и подходов по созданию гиперполяризации – тема, над которой работает множество научных групп по всему миру и к которой относится представленная диссертация. Создание неравновесной заселенности спиновых состояний за счет индуцируемой параводородом поляризации ядер в реакциях гидрирования (ИППЯ, РНПР) – это один из методов создания гиперполяризации и он имеет явную практическую значимость, так как позволяет детектировать низкие концентрации продуктов реакций (в т.ч. интермедиатов) для нужд химической промышленности, прослеживать небольшие изменения метаболизма для медицинской диагностики, а также изучать механизмы химических реакций в рамках задач фундаментальной и прикладной химии. В рассматриваемой работе изучаются методы гиперполяризации на основе параводорода: ИППЯ, его модификация РНПР-SAH (ИППЯ с гидрированием боковой цепи) и метод SABRE (усиление сигналов за счет обратимого обмена параводорода с комплексом металла). Объекты исследования выбраны с учетом потенциальной практической значимости результатов, в т.ч. продукты гидрирования ацетилена/пропина и некоторые биологически значимые метаболиты (формиат, ацетоацетат, метронидазол).

Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК и включает введение, три главы, выводы, список сокращений и условных обозначений, список опубликованных по теме диссертации работ, список цитируемой литературы и приложения. Общий объем работы составляет 170 страниц с 51 рисунком. Список литературы содержит 239 наименований.

Во Введении обоснованы актуальность и практическая значимость диссертационной работы, сформулированы цели исследования, изложены научная новизна полученных результатов и положения, выносимые на защиту.

В первой главе приведен обзор литературы. Кратко описываются существующие на данный момент методы гиперполяризации, в том числе ИППЯ, и его модификации (PHIP-SAH), а также метод усиления сигналов ЯМР за счет обратимого обмена с комплексами металлов (SABRE). Описаны основы данных методов, их практические применения и перспективы развития. Кроме того, описаны основы ядерного спинового изомеризма и существующие методы обогащения ядерных спиновых изомеров различных молекул, включая этилен. Материалы этой главы свидетельствуют об отличном знании автором литературы по рассматриваемым проблемам.

Вторая глава посвящена экспериментальным методам. В данной главе приведен список использовавшихся материалов и реактивов, методики экспериментов по гиперполяризации, методики синтеза использованных предшественников, приготовления катализаторов, использованных в работе, и их характеристики. Также во вторую главу вынесены уравнения по расчету коэффициентов усиления, степени конверсии и селективности, а также некоторые другие алгебраические выражения, использовавшиеся при математической обработке полученных экспериментальных данных. Такое решение позволило заметно облегчить главу 3.

В третьей главе представлены основные результаты экспериментальных исследований – суть проделанной работы. Глава написана компактно, она занимает примерно треть объема диссертации. В разделе 3.1 рассмотрены значения конверсии, селективности и коэффициента усиления сигнала ЯМР для разных условий гидрирования пропина на палладиевых гетерогенных катализаторах, в которых замедлена скорость миграции атомов водорода по поверхности (по сути – это иммобилизованные на носителе гомогенные моно-/мало-атомные катализаторы). Упоминается требующий дальнейшего исследования механизм релаксации, связанный, по гипотезе автора, с электронным состоянием катализатора. Раздел 3.2 посвящен исследованию гидрирования ацетилена на иридиевых и родиевых катализаторах (привитых на силикагель). Для одного из исследуемых катализаторов были обнаружены антифазные сигналы от продукта реакции

гидрирования – этилена. С учетом этого интересны результаты по определению структуры ядерных спиновых изомеров (ЯСИ) наблюдаемого изотополога [^{13}C]ацетилен (син- присоединение в рассмотренном случае). Взаимопревращение ЯСИ рассмотрено в разделе 3.3 по форме сигналов в спектрах ЯМР гиперполяризованных продуктов гидрирования ацетилен после их асимметризации с образованием молекулы BrEtOD. Стоит отметить придуманный автором методологический прием, связанный с аккуратным учетом времени переноса этилена в спектрометр ЯМР (с учетом времени заполнения шприца). Для ряда катализаторов полученные результаты свидетельствуют о протекании двух процессов установления равновесия с сильно отличающимися характерными временами: внутри класса инверсионной симметрии (g или u ; быстрый процесс) и между классами (медленный процесс). Разделы 3.4 и 3.5 посвящены изучению гиперполяризации методом PHIP-SAH ^{13}C -меченных формиата и ацетоацетата, соответственно. Отмечается, что это является расширением круга объектов с типового пирувата на другие биологически-релевантные соединения. В обоих случаях гидрирование исходного пропаргил-производного проходило достаточно селективно, однако добиться эффективного гидролиза аллил ацетоацетата не удалось ни в щелочных, ни в кислотных условиях. Наоборот, получение формиата из аллил формиата протекало весьма успешно. В разделе 3.6 обсуждается гиперполяризация ^{15}N -обогащенных нитроимидазолов по методике CASH-SABRE, не требующей очистки образца от цитотоксичного катализатора. Работа проводилась на примере [$^{15}\text{N}_3$]метронидазола и иридиевого катализатора.

Выводы и положения, выносимые на защиту, хорошо обоснованы и подтверждены приведенными в работе экспериментальными данными и теоретическими расчетами.

В ходе работы С.В. Свизовым получено много новых и интересных результатов, наиболее важными из которых являются: (1) методика определения стереоселективности реакции гидрирования симметричных молекул по паттерну линий поглощения и эмиссии в спектрах ЯМР гиперполяризованных продуктов асимметризации ацетилен (2) отработанная методика приготовления гиперполяризованного [^{13}C]формиата; (3) отработанная методика получения рекордно долго живущего (по нитро группе) гиперполяризованного [^{15}N]метронидазола.

Считаю, что исследования в этом направлении нужно развивать и далее, а также искать пути практического использования полученных результатов. Перспективным кажется использование долгоживущих ЯСИ как спиновых меток для изучения химико-технологических каталитических процессов с участием этилена. Также перспективным представляется неоднократно упомянутая автором возможность автоматизации экспериментальной процедуры для повышения точности и уменьшения влияния

человеческого фактора. Наконец, полученные в ходе работы гиперполяризованные ^{13}C формиат и ^{15}N метронидазол могут быть применены в реальных биомедицинских приложениях, упомянутых в литературном обзоре.

Диссертационная работа апробирована на 8-ми всероссийских и международных конференциях и опубликована в 5-ти статьях в журналах, рекомендованных ВАК. Автореферат полностью отражает содержание диссертации и соответствует содержанию опубликованных статей. Диссертационная работа соответствует специальности химическая физика.

В целом, работа посвящена четко определенной цели, без излишней лоскутности материала, т.е. исследования в выбранном направлении велись последовательно. Диссертация читается легко, она оформлена аккуратно и содержит минимальное число опечаток и технических огрехов, которые не стоят того, чтобы отмечать их в данном отзыве. К работе нет претензий принципиального характера, которые повлияли бы на общую положительную оценку диссертации. Тем не менее, при прочтении возникли несколько замечаний.

1. Связана ли упомянутая в работе зависимость селективности от скорости потока для $\text{Pd}_n\text{ND@G}$ (стр. 92) с вероятностью повторной сорбции пропилена? Если селективность связана только с разницей высот барьеров десорбции пропилена и его гидрирования до пропана (как написано ниже на стр. 92 про $\text{Pd}_n\text{ND@G}$ на основе данных [220]), то зависимости от скорости потока, казалось бы, быть не должно. Выходит ли селективность на асимптоту при последовательном увеличении скорости потока?

2. В работе мало внимания уделяется физико-химическим причинам изомерной селективности использованных катализаторов (*син/анти*, *E/Z*), а также возможной *цис-/транс*-изомеризации на катализаторах. Возможна ли модификация катализатора для предсказуемого влияния на стереоселективность или все случаи индивидуальны?

3. Указано, что моделирование спектров проводилось в MATLAB (стр. 86), но непонятно, с использованием кода, написанного специально под эту работу, готового (независимо созданного в МТИ) или путем модификации коммерчески доступных кодов.

4. Насколько я понял, в экспериментальной процедуре подготовки гиперполяризованных формиата и ацетоацетата присутствовал момент «ручного переноса» образца из магнитного экрана в спектрометр ЯМР (стр. 119). Если так, то остается непонятным, насколько представленный результат – в т.ч. оптимизированные условия реакций – зависит от деталей этого ручного процесса (скорости вытаскивания и вставления, общего времени переноса и т.д.).

5. Предпринимались ли попытки проведения гидролиза аллил ацетоацетата в безводной среде? В некоторых органических растворителях образование «енолятов, ингибирующих гидролиз» (стр. 126) может быть подавлено.

6. Немного неудачным кажется термин «время заполнения шприца $\bar{t}$ », которое контринтуитивно зависит от времени установления равновесия T_{short} (ур. (35)). Более физичной кажется величина $\bar{A}$, т.е. ожидаемая интенсивность поляризованного сигнала к моменту окончания набора шприца, зависимость которой от T_{short} логична. Впрочем, это терминологический вопрос, к самым математическим выражениям вопросов нет.

Высказанные замечания не снижают ценности представленной диссертации. Работа является законченным научным исследованием, выполненным с использованием современных экспериментальных методов и на высоком научном уровне. Достоверность полученных автором результатов исследований не вызывает сомнений.

По своей цели, научной новизне, практической значимости, а также представленным публикациям диссертация полностью соответствует требованиям пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями, внесенными Постановлением правительства РФ №335 от 21 апреля 2016 года), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, а ее автор, Связов Сергей Владимирович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.3.17 «химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества».

Доктор химических наук, профессор,
заведующий кафедрой физической органической химии Института химии
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (СПбГУ)
198504 Санкт-Петербург, Университетский пр., д. 26,
Тел. +7 (812) 363-67-22, email: peter.tolstov@spbu.ru


(подпись)

Толстой Петр Михайлович

«08» сентября 2026 г.

Подпись П.М. Толстого заверяю:

