

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Щукиной Анны Алексеевны на тему «Разработка новых пиридин-содержащих макроциклических и ациклических комплексонов как компонентов радиофармпрепаратов», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Одним из важнейших направлений в области разработки радиофармпрепаратов является поиск новых хелатирующих молекул, что связано, во-первых, с увеличением числа используемых радиоизотопов для терапии, во-вторых, с рядом недостатков используемых хелаторов в части устойчивости комплексов и кинетики комплексообразования. В связи с этим диссертационное исследование А.А. Щукиной, ставящее своей целью синтез и исследование новых пиридинсодержащих ациклических и макроциклических хелаторов, перспективных для применения в составе радиофармпрепаратов, является, безусловно, актуальным.

Работа А.А. Щукиной состоит из нескольких взаимосвязанных разделов. В первой части работы ею осуществлен синтез полиазамакроциклических соединений на основе 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты, которые затем, с использованием различных алкилирующих агентов были модифицированы дополнительными хелатирующими группами по вторичным аминогруппам макрокольца. Далее, посредством кипячения в кислой среде эти макроциклы были превращены в производные линейных полиаминов с терминальными первичными аминогруппами, к которым были введены дополнительные карбоксильные, амидные, сукцинаматные и фосфонатные хелатирующие группы. Третья группа лигандов получена через промежуточное образование полиаминовых производных 2,6-дизамещенного пиридина, таких как N^2, N^6 -бис(2-аминоэтил)пиридин-2,6-дикарбоксамид и N^1, N^1 -(пиридин-2,6-диилбис(метилден))бис(этан-1,2-диамин). Данные соединения также были модифицированы по первичным аминогруппам с получением серии производных, содержащих дополнительные хелатирующие группы. Кроме того, ей удалось получить ряд бифункциональных хелатирующих соединений на основе пиридинсодержащего гексаазамакроцикла и линейного бис(диамино)производного 2,6-дизамещенного пиридина. Таким образом, с использованием единой стратегии А.А. Щукина получила фактически четыре серии лигандов, отличающихся числом, природой и взаимным расположением координационных центров, что позволило ей в дальнейшем использовать эти соединения для комплексообразования с различными по природе катионами, широко применяющимися в радиотерапии.

На следующем этапе автор исследовала комплексообразование полученных лигандов с катионами Ga^{3+} , Y^{3+} , Bi^{3+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} и Pb^{2+} , что обусловлено важностью применения радиоактивных изотопов этих металлов в радиомедицине. Лиганды, содержащие пиколинатные хелатирующие группы, были исследованы с катионами Cu^{2+} и Bi^{3+} . Изучение комплексообразования проводили с помощью масс-спектрометрии и потенциометрического титрования, при этом установили состав комплексов и рассчитали для них константы устойчивости. Кроме того, с помощью спектроскопии ЯМР 1H было изучено образование комплексов с катионом висмута, на основании чего были предложены способы координации катионов с лигандами. Для нескольких комплексов были получены данные РСА. Кроме того, проведено сравнение устойчивости комплексов некоторых ациклических и макроциклических лигандов с катионами Cu^{2+} и с Bi^{3+} в избытке сывороточных белков. Комплексообразование ацетатсодержащих лигандов проводили с катионами Cu^{2+} , Bi^{3+} , Ga^{3+} и Y^{3+} , для этих целей использовали масс-спектрометрию, ВЭЖХ,

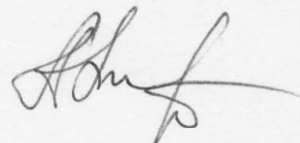
а с помощью потенциометрического титрования рассчитали константы устойчивости. Для более глубокого проникновения в закономерности комплексообразования провели исследования с помощью спектроскопии ЯМР ^1H для катионов Bi^{3+} , Y^{3+} и Ga^{3+} . Дополнительно с помощью квантово-химических расчетов методом DFT предложена структура двух комплексов с Cu^{2+} . При изучении устойчивости комплексов в присутствии сывороточных белков показано, что наличие жесткого фрагмента в структуре ациклических лигандов обеспечивает большую устойчивость образуемых комплексов по сравнению с полиаминными хелаторами. Комплексообразование ацетамидных лигандов изучено с такими катионами металлов, как Pb^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} и Zn^{2+} , для этой серии лигандов получено 5 монокристаллов комплексов со всеми указанными металлами и проведен РСА.

В целом А.А. Щукина выполнила огромную по объему и чрезвычайно содержательную по полученным результатам работу, отличающуюся бесспорной научной новизной и практической значимостью, продемонстрировала очень высокое экспериментальное мастерство; полученные ею результаты представляют большую ценность для данной области химии и, несомненно, станут прекрасным подспорьем для дальнейшего развития химии радиофармпрепаратов. Кроме того, хотелось бы отметить отлично структурированный и прекрасно написанный автореферат, в котором очень большой по объему и разнообразный по содержанию материал подан наглядно и ярко. Было бы неуместным сопровождать такую работу какими-либо несущественными замечаниями, а существенные полностью отсутствуют.

Таким образом, в результате анализа данных, представленных в данном автореферате, можно сделать вывод о том, что диссертационная работа Щукиной Анны Алексеевны «Разработка новых пиридин-содержащих макроциклических и ациклических комплексонов как компонентов радиофармпрепаратов» представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, демонстрирует высокий уровень диссертанта и соответствует всем требованиям, предъявляемым к работе на соискание ученой степени кандидата химических наук, обозначенным в п.п. 9-14 Положения ВАК «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 в действующей редакции, а ее автор, Щукина Анна Алексеевна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

04.06.2024 г.

Доктор химических наук,
ведущий научный сотрудник кафедры органической химии
Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова
Аверин Алексей Дмитриевич



Почтовый адрес: 119991, Российская Федерация,
г. Москва, ул. Ленинские горы, д. 1, стр. 3

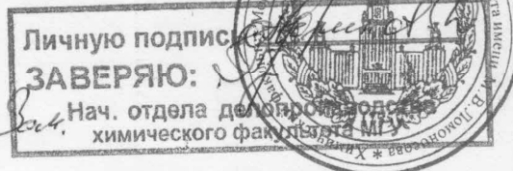
Наименование организации:

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,

Химический факультет

Телефон: +7-495-939-3571

Адрес электронной почты: averin@org.chem.msu.ru



Паланская В. В.