

"УТВЕРЖДАЮ"

Директор Федерального государственного

бюджетного учреждения науки

Институт физической химии и электрохимии

им. А.Н. Фрумкина Российской Академии Наук

чл.-корр. РАН, д.х.н., проф. Буряк А.К.



03 " июня 2024 г.

ОТЗЫВ

Ведущей организации Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук на диссертационную работу Щукиной Анны Алексеевны на тему: «Разработка новых пиридин-содержащих макроциклических и ациклических комплексонов как компонентов радиофармпрепаратов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия

Актуальность темы. В последние годы разработка новых подходов и методов борьбы с онкологическими заболеваниями является крайне актуальной проблемой. Одним из направлений ядерной медицины является радионуклидная диагностика и терапия с использованием радиофармпрепаратов. Радиофармпрепараты состоят из активного радионуклида, отвечающего за диагностическое или терапевтическое действие, связывающего его хелатора, прочно удерживающего радионуклид в составе препарата, и векторной биомолекулы, способной избирательно взаимодействовать с раковой клеткой. Поскольку медицинское применение включает широкий круг радионуклидов терапевтического и диагностического назначения, существует необходимость разработки новых лигандов для связывания радионуклидов. Используемые в настоящее время терапевтические радиофармпрепараты немногочисленны и ограничены в основном производными макроциклического лиганда DO3A и ациклического DTPA. Кроме того, многие известные хелаторы обладают рядом недостатков, ограничивающих их применение.

Таким образом, актуальность диссертационной работы не вызывает сомнений в связи с практической и теоретической значимостью разработки новых хелаторов для применения в области ядерной медицины.

Структура работы и основные результаты. Работа изложена на 252 страницах машинописного текста и содержит 57 схем, 10 таблиц и 250 рисунков. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и приложения. Список литературы включает 177 наименований.

Во *введении* обоснована актуальность темы, определены цели и задачи исследования, охарактеризована научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

В *литературном обзоре* описаны применяемые в настоящее время методы получения ациклических комплексонов с различными хелатирующими группами. Основные подходы к введению хелатирующих групп в структуру каркаса включают в себя реакцию восстановительного аминирования, использование защитных групп, реакцию алкилирования. Также проанализированы результаты исследования комплексообразования хелаторов с

катионами радионуклидов – приведены данные констант устойчивости комплексов, их стабильности в биологической среде. Приведены структуры и свойства бифункциональных хелаторов, методы их конъюгации с векторными биомолекулами, а также радиофармпрепараты на основе комплексов макроциклических и ациклических лигандов с радионуклидами.

В *обсуждении результатов* описан синтез макроциклических хелаторов с различными хелатирующими группами. Автором разработан новый метод синтеза полиаминных ациклических хелаторов, позволяющий получать лиганды, содержащие в своем составе одновременно различные типы хелатирующих заместителей. Приведена методика синтеза хелаторов, содержащих жесткий пиридиновый фрагмент, а также методика синтеза бифункциональных комплексонов. С использованием целого ряда методов физико-химического анализа проведены исследования комплексообразующих свойств полученных лигандов с катионами Ga^{3+} , Y^{3+} , Bi^{3+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} и Pb^{2+} . Показано, что наличие жесткого фрагмента в структуре ациклических лигандов обеспечивает большую устойчивость комплексов по сравнению с полиаминными лигандами.

Также были получены конъюгаты бифункционального комплексона с наночастицами диоксида церия и гексаферрита стронция, которые были помечены с помощью ^{207}Bi . Биоконъюгаты гексаферрита стронция оказались устойчивы в избытке сывороточных белков, что обуславливает их перспективность для дальнейших исследований.

В *экспериментальной части* приводится подробное описание методик синтеза и выделения, а также аналитические характеристики полученных продуктов.

В *выводах* четко сформулированы полученные результаты.

Приложение включает ЯМР-спектры синтезированных соединений, в том числе двумерные, а также масс-спектры комплексов.

Научная новизна и достоверность результатов диссертации

Научная новизна диссертационной работы определяется, в первую очередь, тем, что автором синтезирован ряд неописанных ранее ациклических полиаминных и пиридинсодержащих хелаторов и макроциклических хелаторов на основе азакраун-эфиров. Причём, для этого разработан новый метод введения комбинированных хелатирующих групп (пиридилные, ацетатные, фосфонатные, сукцинаматные, ацетамидные) в структуру ациклических полиаминных лигандов. Впервые для защиты первичных аминогрупп предложено использовать метод макроциклизации полиаминов в амидные пиридинсодержащие азакраун-соединения.

Кроме того, для всех полученных лигандов изучены их комплексообразующие свойства по отношению к целому ряду катионов (Ga^{3+} , Y^{3+} , Bi^{3+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} и Pb^{2+}), определена структура образующихся комплексов, проанализирована зависимость устойчивости комплексов в биологической среде от их структуры. Показано, что ациклические лиганды демонстрируют более высокую термодинамическую устойчивость комплексов в водных растворах, но меньшую кинетическую инертность в биологических жидкостях.

Особый интерес представляет показанная в работе возможность модификации пиридинового кольца карбоксильными функциональными группами и создания бифункциональных производных макроциклических хелаторов, конъюгированных с наночастицами.

Таким образом, полученные Щукиной А.А. результаты являются новыми и имеют важное значение для развития науки, в частности, для разработки новых ациклических и макроциклических хелаторов для ядерной медицины. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

По диссертации имеются некоторые вопросы и замечания:

1. Было бы интересно сравнить характеристики комплексообразования пиридинсодержащих ациклических лигандов, описанных в разделе 3.1.3, с данными по аналогичным лигандам, не содержащим мостиковых пиридиновых групп, для того, чтобы в явном виде подтвердить тезис о том, что пиридиновая группа «ограничивает подвижность, но может обеспечивать более быстрое комплексообразование за счет предорганизованной структуры лиганда и образование более устойчивых комплексов» (стр. 61).

Кроме того, в тексте диссертации недостаточно четко дано обоснование нарушения макроциклического эффекта при сравнении комплексообразования макроциклических и ациклических лигандов с пиколинатными хелатирующими группами.

2. Для констант протонирования лигандов и устойчивости их комплексов с катионами (Таблицы 1, 2, 3, 4) в диссертации не приведены экспериментальные кривые потенциометрического титрования и распределение частиц и не указаны погрешности определения констант устойчивости, которые необходимы для корректного сравнения стабильности образующихся комплексов.

Кроме того, вызывает вопросы и выбор реактивов, который использовался при проведении кислотно-основного потенциометрического титрования: HClO_4 , KNO_3 и NaOH . Обычно в рамках данного метода кислоту, щелочь и электролит подбирают так, чтобы ионный состав раствора качественно не изменялся в процессе титрования, так как такие изменения могут повлиять на ионную силу раствора. Например, если была выбрана кислота HClO_4 и щелочь NaOH , то в качестве электролита корректнее было бы использовать NaClO_4 . Чем обусловлен выбор KNO_3 ?

Учитывался ли гидролиз металлов, к которому особенно склонны медь и иттрий, в щелочной области при потенциометрических измерениях?

3. На страницах 79-80 диссертации представлены данные об образовании соединением 18 двух комплексов с катионом меди(II), а методом потенциометрического титрования определена константа устойчивости только одного из них (состава 1:1 (табл. 1 в диссертации и автореферате)). Определялась ли константа устойчивости для биядерного комплекса? Из текста неясно, почему для подтверждения образования таких биядерных комплексов титрование проводилось при низких значениях pH (3,5 и 2,5). Каким образом поддерживалось постоянное значение pH в процессе титрования?

Необходимо отметить, что для практических целей более интересна система с избытком лиганда, а не металла (радионуклиды обычно берут в низких концентрациях), возможно ли в таких ситуациях образование сэндвичевых комплексов 1:2 (1 ион металла+2 лиганда)?

4. В диссертации не приведены спектры поглощения, полученные при спектрофотометрическом титровании лигандов 18 и 22. Также не приведены распределение частиц и спектры частиц, рассчитанные программой. Более того, в экспериментальной части диссертации отсутствует какая-либо информация о методе спектрофотометрического титрования.

5. В тексте диссертации отсутствуют данные о программном пакете, использованном для квантово-химических расчетов, функционалах и базисах, а также модели учета сольватации.
6. Из текста диссертации и схемы 17 (стр. 117) неясно, каким образом удаляли *трет-*бутильные защитные группы с соединения 58 после проведения конъюгации с наночастицами гексаферрита стронция. Не наблюдалось ли при этом деградация частиц или их покрытия?
7. На рис. 4 как в ^1H ЯМР спектре лиганда, так и в спектре его комплекса с V^{3+} , наблюдаются широкие перекрывающиеся сигналы, которые автор разделил на несколько компонентов. Принцип такого разделения не очевиден, а в случае крайне широкого синглета в области 2.75-3.50 в спектре комплекса представляется некорректным.
8. На рис. 5 для протонов молекулы 5 и 6 в ^1H ЯМР спектре лиганда очевидно перепутаны подписи и цветовая маркировка. Протоны молекулы 5 и 6 относятся к бензильному типу и при комплексообразовании становятся диастереотопными. При этом, вероятно, протоны типа 6 должны сохранить форму синглета, а протоны типа 5 – представлять собой пары дублетов с достаточно большой КССВ. Полностью интерпретировать спектральную картину в области 4.0-4.5 м.д. можно с использованием сочетания корреляционных методик COSY и HSQC. Проводились ли такие эксперименты?
9. Приведенные в приложении спектры ^{13}C -ЯМР в ряде случаев имеют достаточно низкое соотношение сигнал-шум (рис. П124, П137, П145, П160 и т.д.). Так, для соединения 46 (рис П124) в области 150-190 м.д. величина сигнала очевидно не превышает уровень 3σ . С чем это связано?
10. Поскольку и в названии, и в цели диссертации синтез комплексонов напрямую связывается с получением гибридных радиофармпрепаратов, хотелось бы видеть последний раздел диссертации более расширенным.
11. Технические замечания
 - 1) При описании ^{13}C -ЯМР спектров различные номера присвоены эквивалентным атомам в структуре молекулы. При этом возникает двойственное описание сигналов в спектре, как принадлежащих различным атомам углерода. Традиционно принято обозначать только магнитно- и/или химически-неэквивалентные ядра.
 - 2) В работе имеется некоторое количество неудачных выражений, например «протонирование по первой и второй ступеням ... происходит по терминальным аминам, так как их значения ... приблизительно равны».
 - 3) Также, представляется неудачным термин «агрегат» для комплекса $(\mathbf{21})_2 \cdot (\text{Cu}^{2+})_4$. Было бы правильнее называть его центросимметричным димером или просто димером.
 - 4) В тексте диссертации десятичные цифры приведены частично через точку (2.5), частично через запятую (3,5).

Вышеуказанные замечания никоим образом не влияют на общее положительное впечатление от диссертации и несколько не снижают научной значимости и высокой оценки диссертационной работы Щукиной Анны Алексеевны.

Заключение. Автором проведено актуальное исследование, выполненное на высоком экспериментальном и теоретическом уровне. Текст **автореферата**, а также **статьи**,

опубликованные в рецензируемых журналах, в полном объеме отражают содержание диссертационной работы. Выводы, сделанные автором, обоснованы. Полученные результаты являются **достоверными**, для их получения был использован широкий набор современных физико-химических методов исследования. Работа **апробирована** на 14 конференциях, а результаты опубликованы в 7 статьях из перечня ВАК и 2 статьях РИНЦ. Таким образом, на основании проведенного анализа можно заключить, что диссертационная работа отвечает всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и критериям, изложенным в п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 в действующей редакции, а ее автор, Щукина Анна Алексеевна, безусловно, **заслуживает** присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании расширенного коллоквиума Лаборатории физической химии супрамолекулярных систем ИФХЭ им. А.Н. Фрумкина, протокол заседания №2 от 30 мая 2024 г.

Отзыв составили:

Заведующая лабораторией физической химии супрамолекулярных систем Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, доктор химических наук по специальности 02.00.04 – Физическая химия, Тел. 8-495-955-44-08, e-mail: sofs@list.ru



Селектор София Львовна


Ведущий научный сотрудник Лаборатории новых физико-химических проблем Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, Доктор химических наук по специальности 02.00.04 – Физическая химия, 02.00.01 – Неорганическая химия, профессор РАН, Тел. 8-903-174-62-45, e-mail: martynov@phychе.ac.ru



Мартынов Александр Германович

Подпись зав. лаб. д.х.н. Селектор С.Л. и в.н.с., д.х.н., проф. РАН Мартынова А.Г. заверяю:

Секретарь ученого совета ИФХЭ РАН, к.х.н.



Варшавская Ираида Германовна

Сведения о ведущей организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук.

Адрес: 119071, г. Москва, Ленинский проспект, д. 31, корп. 4

Телефон: +7 (495) 955 46 01, e-mail: dir@phychе.ac.ru