

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.161.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ИНСТИТУТ
ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ИМ. А.Н.НЕСМЕЯНОВА
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 18 июня 2024 № 12

О присуждении Щукиной Анне Алексеевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Разработка новых пиридин-содержащих макроциклических и ациклических комплексонов как компонентов радиофармпрепаратов» по специальности 1.4.3. (органическая химия) принята к защите 12 апреля 2024 года (протокол заседания №11) диссертационным советом 24.1.161.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук, 119334, Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр.1, Приказ о создании совета №105/НК от 11.04.2012 г.

Соискатель Щукина Анна Алексеевна, «14» августа 1996 года рождения, в 2020 году соискатель окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» г. Москва по направлению подготовки 18.04.01 «Химическая технология», работает в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук в должности младшего научного сотрудника.

Диссертация выполнена в Лаборатории фотоактивных супрамолекулярных систем и в Лаборатории по разработке хелаторов и их конъюгатов с молекулами-векторами для получения радиофармпрепаратов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук.

Научный руководитель - доктор химических наук, Федорова Ольга Анатольевна, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук, Лаборатория фотоактивных супрамолекулярных систем, заведующая лабораторией.

Официальные оппоненты:

Сухоруков Алексей Юрьевич, доктор химических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией Органических и металл-органических азот-кислородных систем.

Чернышева Мария Григорьевна, доктор химических наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», доцент Химического факультета — **дали положительные отзывы** на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук, г. Москва в своем положительном отзыве, подписанном Буряком Алексеем Константиновичем, доктором химических наук, членом-корреспондентом РАН, директором Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук, (заключение составлено Селектор Софией Львовной, доктором химических

наук, заведующей лабораторией физической химии супрамолекулярных систем, и Мартыновым Александром Германовичем, доктором химических наук, ведущим научным сотрудником лаборатории новых физико-химических проблем) указала, что диссертационная работа Щукиной Анны Алексеевны полностью соответствует требованиям ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, установленным в п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в действующей редакции), а ее автор, Щукина Анна Алексеевна, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия. Работа Щукиной А.А. может быть рекомендована к ознакомлению и использованию следующим научным и научно-образовательным учреждениям: химический и физический факультеты МГУ, ИНЭОС РАН, ИОХ РАН, ИМХ РАН, ИФХЭ РАН, ИОНХ РАН, ФИЦ ПХФ и МХ РАН, МТЦ СО РАН, РХТУ и ИК РАН.

Соискатель имеет 7 опубликованных работ, индексируемых в международных базах данных (*Scopus, Web of Science*), в том числе по теме диссертации опубликовано 9 работ, из них в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК, опубликовано 7 работ. Работы по теме диссертации включают 3 статьи в журналах 1 квартиля. Диссертационное исследование представлено на 14 конференциях. Опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертационного исследования, в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

Основные работы:

1. Zubenko A. D, **Shchukina A. A.**, Chernikova E. Y., Egorova B.V., Ikonnikova I.S., Priselkova A.B., Larenkov A.A., Bubenshchikov V.B., Mitrofanov A.A., Fedorov Y.V., Fedorova O.A. Synthesis of new acyclic chelators H₄apyta and

H₆apyha and their complexes with Cu²⁺, Ga³⁺, Y³⁺, and Bi³⁺// *Dalton Transactions*. — 2024. — Vol. 53. — №3. — P. 1141–1155.

2. **Shchukina A. A.**, Zubenko A. D., Fedorova O. A. A novel method for the synthesis of acyclic ligands with combined chelating groups // *Tetrahedron*. — 2024. — Vol. 150. — 133773.

3. Egorova B.V., Kalmykova T.P., Zubenko A.D., **Shchukina A.A.**, Karnoukhova V.A., Likhosherstova D.V., Priselkova A.B., Fedorov Y.V., Fedorova O.A., Kalmykov S.N. Comparative study of macrocyclic and acyclic picolinate derivatives for chelation of copper cations// *European Journal of Inorganic Chemistry*. —2021. – Vol. 2021. — №45. – P. 4700-4709.

4. Zubenko A. D., **Shchukina A. A.**, Fedorova O. A. Synthetic approaches to the bifunctional chelators for radionuclides based on pyridine containing azacrown compounds // *Synthesis*. — 2020. — Vol. 52. — №07 — P. 1087–1095.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от: 1. **Аверина А.Д.**, доктора химических наук, ведущего научного сотрудника кафедры органической химии Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; 2. **Горбачука В.В.**, доктора химических наук, профессора кафедры физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Казанский (Приволжский) федеральный университет"; 3. **Русинова Г.Л.**, кандидата химических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории гетероциклических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук; 4. **Соловьевой С.Е.**, доктора химических наук, ведущего научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук; 5. **Хорошутина А.В.**, кандидата

химических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории гетероатомных соединений кафедры химии нефти и органического катализа Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; 6. **Шириняна В.З.**, доктора химических наук, ведущего научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук; 7. **Перевалова В.П.**, доктора химических наук, заведующего кафедрой технологии тонкого органического синтеза и химии красителей Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева"; 8. **Мамардашвили Н.Ж.**, доктора химических наук, заместителя директора по научной работе, заведующего научно-исследовательским отделом 2 «Химия и практическое применение макроциклических соединений» Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химии растворов им. Г.А. Крестова РАН.

Все отзывы положительные. В отзывах указывается, что диссертационная работа Щукиной А.А. выполнена по актуальной тематике на высоком научном уровне, обладает высокой практической значимостью и научной новизной. Отдельно отмечено, что в работе автор получила с использованием единой стратегии фактически четыре серии лигандов, отличающихся числом, природой и взаимным расположением координационных центров, что позволило использовать эти соединения для комплексообразования с различными по природе катионами. В работе показано, что комплексы с максимальной константой устойчивости в растворителе не оказываются лучшими с точки зрения *in vitro* в средах, близким к биологическим. Автор работы заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – органическая химия (химические науки).

В отзывах содержатся следующие замечания критического характера:

1) В таблицах 1-3 приведены константы устойчивости комплексов. Необходимо было привести погрешности их определения и указать растворитель, в котором изучалось комплексообразование.

2) В автореферате нет комментариев, благодаря чему автору удалось достичь высокой региоселективности в реакции полиаминов с триметиловым эфиром 2,4,6-пиридинтрикарбоновой кислоты, содержащим три равноценные сложноэфирные группы.

3) В автореферате хотелось бы увидеть более подробное описание условий реакции макроциклизации, которую «проводили при комнатной температуре без использования темплатных агентов и техники высокого разбавления» с получением продуктов с высокими выходами и объяснение, за счет чего это происходит.

4) Не приведены в индивидуальном виде структуры лигандов 21 и 22, которые были исследованы в разделе 2.1 – они приведены только на общей формуле на схеме 4.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что д.х.н. Сухоруков А.Ю., д.х.н. Чернышева М.Г. и сотрудники Лаборатории физической химии супрамолекулярных систем Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук являются крупными специалистами в области органической химии и, в частности, координационной химии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан ряд неописанных ранее ациклических полиаминных и пиридинсодержащих и макроциклических хелаторов на основе азакраун-эфиров; **предложен** новый метод введения комбинированных хелатирующих групп (пиридилные, ацетатные, фосфонатные, сукцинаматные, ацетамидные) в структуру ациклических полиаминных лигандов; **проведен**

анализ комплексообразующих свойств полученных лигандов с катионами Ga^{3+} , Y^{3+} , Bi^{3+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} и Pb^{2+} , определена структура образующихся комплексов и измерены константы устойчивости, изучена устойчивость образующихся комплексов в зависимости от структуры, состава лиганда и координационных характеристик металла; **проанализирована** кинетическая инертность синтезированных комплексов ацетатных и пиколинатных лигандов *in vitro* и зависимость устойчивости комплексов в биологической среде от их структуры; **проведена** модификация пиридинового кольца карбоксильными функциональными группами и создание бифункциональных производных макроциклических хелаторов, которые были конъюгированы с наночастицами.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Введен новый подход к синтезу ациклических лигандов из азакраун-эфиров, позволяющий получать хелаторы, комбинирующие в своем составе хелатирующие группы различного типа; **представлены** методы введения карбоксильных функциональных групп в состав хелаторов с ацетатными хелатирующими группами для конъюгирования с биомолекулой; **изучены** хелаторы, образующие устойчивые комплексы *in vitro* с Ga^{3+} , Y^{3+} , Bi^{3+} , перспективные для использования в составе радиофармпрепаратов.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: **созданы** методы получения ациклических лигандов с различными хелатирующими группами, а также бифункциональных лигандов с реакционноспособной группой для конъюгации с биомолекулами; **выявлено**, что среди исследованных катионов металлов Ga^{3+} , Y^{3+} , Bi^{3+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} и Pb^{2+} образование устойчивых комплексов наблюдается в случае гексаацетатного пиридинсодержащего лиганда с катионами Bi^{3+} , Ga^{3+} , Y^{3+} , перспективного для дальнейшей оценки его использования как компонента радиофармпрепарата.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Результаты получены на сертифицированном оборудовании, соединения были охарактеризованы с использованием физико-химических методов анализа, включая ^1H , ^{13}C , ^{31}P ЯМР спектроскопию, в том числе двумерную, масс-спектрометрию, элементный анализ, ИК-спектроскопию; **использованы** методы ^1H ЯМР-спектроскопии, в том числе двумерной, масс-спектрометрии, ВЭЖХ-анализа, потенциометрического титрования, спектрофотометрического титрования, РСА, DFT-расчетов, исследований *in vitro* и *in vivo* для изучения комплексообразования синтезированных лигандов с катионами металлов; **установлено** качественное соответствие результатов автора с данными, приведенными в независимых источниках по данной теме.

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии соискателя во всех этапах диссертационного исследования: анализе литературных данных, обсуждении задач, решаемых в диссертационной работе, подготовке и проведении экспериментов, разработке методик синтеза новых соединений, проведении физико-химических исследований, интерпретации полученных результатов и их обобщении, формулировке основных научных выводов, а также в написании научных публикаций и представлении докладов по теме диссертации на конференциях различного уровня.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие вопросы и критические замечания:

1. У вас есть ряд катионов, среди которых жесткие, промежуточные и относительно мягкие кислоты по принципу ЖМКО Пирсона, и кислородсодержащие и азотсодержащие лиганды. Можно было заранее предположить, какой лиганд для какого катиона подходит?
2. Комплексы амидного лиганда 13 катионные или водород уходит из лиганда? Какие противоионы?
3. Наблюдали ли вы конкурентное замыкание макроцикла при синтезе лиганда 53 на сложноэфирную группу в пара-положении?

4. В структуре комплекса соединения 18 с висмутом в масс-спектре откуда взялся натрий?

5. Какой критерий устойчивости комплексов? Что значит устойчивы?

Соискатель Щукина А.А. ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию:

1. Мы анализировали, что размер полости макроцикла должен соответствовать размеру катиона металла. Также мы анализировали соответствие природы лиганда катиону металла по ЖМКО. Например, «промежуточный» по ЖМКО катион меди связывает азот, как «промежуточное» основание.

2. Комплексы амидного лиганда 13 являются катионными. Противоионами выступают перхлораты.

3. Продукта замыкания на сложноэфирную группу в пара-положении при синтезе хелатора 53 не наблюдали. Когда протекает реакция через орто-положение, образуется полупродукт, который стабилизирован водородной связью с азотом пиридина, что способствует замыканию макроцикла через орто-положение.

4. При синтезе хелатора 18 получается тринатриевая соль. В масс-спектре наблюдается комплекс с висмутом и протоном с суммарным зарядом +1, при этом натрий уходит.

5. Мы изучаем устойчивость комплексов во всех случаях в избытке сывороточных белков. Это значит, что катион находится связанным с хелатором и его не перехелатируют белки. Для изучения устойчивости смешивают с белками комплекс, осаждают белки, затем по ТСХ определяют количество устойчивого продукта.

На заседании 18 июня 2024 г. диссертационный совет принял решение за разработки в области синтеза и исследования новых хелатирующих молекул, а также изучения их комплексообразования с катионами металлов для применения в составе радиофармпрепаратов, вносящих значительный вклад

в развитие органической химии, присудить Щукиной А.А. ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человек, из них 4 доктора наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия, участвовавших в заседании, из 28 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту – 0 человек, проголосовали: за – 21, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Заместитель председателя
диссертационного совета 24.1.161.01
д.х.н.

Любимов Сергей Евгеньевич

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.1.161.01
к.х.н.

Ольшевская Валентина Антоновна

18 июня 2024 г.

