

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертационную работу ШЕСТОПАЛОВА Михаила Александровича
«Октаэдрические металлокластерные комплексы и перспективы их
применения в биологии и медицине»,
представленную на соискание ученой степени доктора химических наук
по специальности 02.00.01 – неорганическая химия

Получение малотоксичных и высокоэффективных веществ и материалов для биомедицинской диагностики или терапии является практически важной и актуальной задачей современной химии. Решение этой задачи базируется на знании физико-химических характеристик действующего вещества и разработке методов его модификации для улучшения целевых характеристик и обеспечения адресной доставки в клетки и органы. Представленная работа посвящена разработке подходов к получению новых октаэдрических кластерных комплексов молибдена и рения, а также материалов на их основе, и исследованию свойств полученных соединений с целью возможного применения в различных областях биологии и медицины. Несмотря на то, что использованные в данном случае кластерные ядра $[Mo_6X_8]^{4+}$ и $[Re_6Q_8]^{2+}$ хорошо известны и обладают необходимым потенциалом для биологии и медицины, активные исследования в этой области начались только в последнее десятилетие, в том числе с участием диссертанта. В работе проведен анализ накопленных данных, исследование и формулировка закономерностей "структура-свойство", что необходимо для последующего дизайна и целенаправленного получения новых соединений и материалов. Поэтому актуальность и практическая значимость работы М.А. Шестопалова не вызывают сомнений.

Возможность применения исследуемых комплексов в биологии и медицине выдвигает определенные требования к их свойствам. И если рентгеноконтрастность определяется наличием высокой локальной концентрации тяжелых элементов, что является фактически неотъемлемым свойством кластерных ядер, то водорастворимость и гидролитическая

стабильность обеспечиваются в том числе выбором терминальных лигандов или матрицы для иммобилизации металлокомплексов. Научную новизну и значимость представленной диссертационной работы определяет не столько новизна полученных комплексов молибдена и рения (синтезировано и исследовано 37 новых соединений), сколько систематическое изучение электрохимических, люминесцентных свойств, стабильности и реакционной способности, а также цитотоксичности новых октаэдрических кластерных комплексов, выявление зависимости фотофизических параметров от внутреннего и внешнего лигандного окружения, разработка методов и выявление закономерностей включения кластерных комплексов в различные матрицы-носители и морфологии получаемых материалов, а также влияния матрицы на химические и биологические свойства полученного гибридного материала, которые позволяют прогнозировать пути их возможного применения.

Диссертация М.А. Шестопалова состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, обсуждения результатов, заключения и списка литературы, который содержит 614 ссылок (включая собственные работы автора). Работа отличается значительным объемом, она изложена на 401 странице, включает 249 рисунков и 80 таблиц.

Литературный обзор посвящен химии октаэдрических кластерных комплексов молибдена, вольфрама, рения и технеция и во многом имеет исторический и справочный характер. Автором собрано большое количество работ по данной теме, начиная с открытия и установления структуры таких комплексов. Современные данные включают физико-химические свойства и примеры возможного практического применения в различных областях науки и техники, что позволяет автору сформулировать цель диссертационного исследования.

В экспериментальной части приведен перечень использованного в работе оборудования и реактивов, описаны методики синтеза кластерных комплексов и их спектральные характеристики, приведены методы получения материалов на основе различных матриц и их характеристики, дано описание условий проведения биологических анализов.

Третья глава - обсуждение результатов - разделена на три относительно больших раздела, в которых последовательно описаны и проанализированы

1) синтез и исследование физико-химических характеристик водорастворимых кластерных комплексов рения и молибдена, 2) синтез и характеристика новых координационных полимеров, включающих кластерные комплексы молибдена и рения, и, наконец, 3) синтез и характеристика новых кластерных комплексов молибдена и материалов, содержащих эти комплексы. В каждой части автор проходит полный цикл от синтеза новых комплексов (путем замены терминальных лигандов с целью изменения заряда комплекса, варьирования растворимости в воде и/или липофильности, создания возможности включения в координационный металлоорганический полимер или в обычный органический полимер и др.) через исследование их фотофизических свойств до биологических тестов, демонстрирующих возможности их биомедицинского применения. Автор очень подробно описывает проведенные исследования и полученные результаты, иногда опуская анализ причин наблюдаемых эффектов или формулировку закономерностей, вытекающих из полученных данных. В целом работа представляет собой новое интересное междисциплинарное исследование, закладывающее основы нового научного направления – синтеза биологически активных соединений и материалов на основе октаэдрических халькогенидных кластерных комплексов рения и галогенидных кластерных комплексов молибдена.

Сделанные соискателем выводы обоснованы, значимы и достоверны. Они отражают большой объем, научную новизну и практическую значимость проведенного диссертационного исследования. Полученные результаты опубликованы в 31 статье в российских и международных рецензируемых журналах, подавляющее большинство которых – журналы неорганического профиля, неоднократно докладывалась на всероссийских и международных научных конференциях. Кроме того получено 3 патента на способы синтеза кластерных комплексов и методы получения материалов на их основе. Автореферат в достаточной мере отражает содержание диссертационной работы.

Несмотря на приведенную выше высокую оценку диссертационной работы, при её прочтении возникает ряд вопросов и замечаний:

1. В литературном обзоре перечисление опубликованных работ и методов синтеза перевешивает обобщающий анализ этого массива данных. При этом присутствует некоторая небрежность в представлении данных. Например, в разделе 1.3 (начинается на стр. 88) нет ни одного рисунка,

показывающего строение обсуждаемых халькогалогенидов, а о существовании двух изомеров ядра $[\text{Re}_6\text{S}_6\text{Br}_2]$ читатель узнает только на стр. 106 (рис. 53). В тексте на с.45 обсуждается изменение показателей люминесценции (квантовый выход, время жизни люминесценции, длина волны максимума эмиссии) для комплексов $(\text{Bu}_4\text{N})_2[\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}(\text{OCOR})_6]$ со ссылкой на Таблицу 5 "Фотофизические и спектроскопические показатели...", однако в таблице приведены только величины pK_a и квантового выхода. Таблица 6 (стр. 89) сделана для $[\{\text{W}_6\text{X}_8\}\text{X}'_6]^{2-}$, аналогичный анализ для соединений молибдена только украсил бы работу. На многих рисунках структуры даны без обозначения атомов и подробностей в названии; например, на рис. 40 (стр. 83) нужно догадываться, что Rh_3PO "обрезан" до PO .

2. Вызывает вопросы используемое автором обозначение лигандов и органических радикалов. В современной литературе по неорганической, координационной и металлорганической химии принято обозначение PR_3 для фосфинов (где R – органический радикал), для которых автор использует PL_3 , L используется для нейтральных лигандов и X – для анионных, включая галогениды.
3. В экспериментальной части не описана очистка растворителей, в то время как их качество актуально, например, для легко-гидролизующихся комплексов молибдена. Также непонятно как осуществляли деаэрацию растворов. Для кластерных комплексов рения с фосфиновыми лигандами, содержащими карбоксилатную группу, в ИК спектрах должна присутствовать сильная характеристичная полоса $\nu^{\text{as}}_{\text{OCO}}$, которая почему-то отсутствует в приведенных данных для гидратов, содержащих 18 молекул H_2O (напр., на стр. 119).
4. В различных разделах обсуждения результатов для измеренных величин приводятся величины стандартного отклонения, которые показывают, что количество значащих цифр должно быть уменьшено. Например, в Таблице 12 приведены значения рентгеновской плотности, ошибка измерения которых составляет примерно 10% (например, 2859 ± 239 должно быть 2800 ± 200), а в Таблице 18 величины распределения кластерного комплекса $\text{Na}_4[\{\text{Re}_6\text{Te}_8\}(\text{CN})_6]$ во внутренних органах мышей, определенные с ошибкой в несколько единиц или даже десятков, приведены с точностью до сотых.

5. Для кластерных комплексов рения с депротонированным бензотриазолом $[\{\text{Re}_6\text{Q}_8\}(\text{BTA})_6]^{4-}$ автор не обсуждает тип координации лиганда (N: или N⁻) и причины, по которым происходит образование именно таких комплексов. На стр. 193-195 дано описание кислотно-основного титрования данных комплексов, в конце которого сказано, что "снижение рН ниже ~8 вызывает образование труднорастворимых оранжевых аморфных осадков, которые, согласно элемент-ному анализу, соответствуют формуле $[\{\text{Re}_6\text{Q}_8\}(\text{1H-BTA})_4(\text{BTA})_2]$, которые и использовались при кислотно-основном титровании". Но согласно Рисунку 96 титрование начинали именно при этом значении рН, что требует пояснения, а эту информацию следовало привести в начале описания, поскольку данный состав комплекса отличается от полученного по результатам РСА. Кроме того, автор удивляется, что, несмотря на присутствие нескольких кислотно-основных центров в кластере, на кривой титрования наблюдается только одна выраженная ступень. На наш взгляд это неудивительно, поскольку из-за высокой симметрии кластерного комплекса и удаленности друг от друга NH-групп их можно считать практически независимыми друг от друга. Хотя полученные кривые титрования являются достаточно пологими (Рисунок 96), они позволяют количественную оценку рK_a, которая почему-то в работе отсутствует. Данный раздел заканчивается выводом о высокой токсичности кластерных комплексов рения с азотистыми гетероциклами, однако этот вывод сделан фактически на основе одного типа лигандов, что весьма спорно.
6. При обсуждении цитотоксичности комплексов рения в присутствии оксополимеров (стр. 202) автор связывает наблюдаемое снижение токсичности кластерных комплексов в присутствии полимеров с уменьшением клеточного проникновения комплексов. Но из текста диссертации остается неясным, на каком основании сделан данный вывод, сколько полимера при этом использовали и взаимодействуют ли исследованные комплексы с данными полимерами.
7. В описании структуры комплексов $[\text{H}_3\text{O}(\text{OPPh}_3)_3]_2[\{\text{Mo}_6\text{Cl}_8\}\text{Cl}_6]$ и $[\text{H}(\text{OPPh}_3)_2]_2[\{\text{Re}_6\text{S}_6\text{Br}_2\}\text{Br}_6]$ автор обращает внимание на асимметрию водородно-связанных фрагментов O...H...O. Но если в случае катиона $[\text{H}_3\text{O}(\text{OPPh}_3)_3]^+$ это неудивительно, ведь в центре находится ион гидроксония, то в случае $[\text{H}(\text{OPPh}_3)_2]^+$ асимметрия может быть вызвана

дополнительным взаимодействием с анионом. В данном случае важно не расположение ионов в элементарной ячейке, а особенности упаковки кластерных комплексов в кристалле и относительное расположение фрагментов друг относительно друга.

8. Анализ структурных параметров связи Mo-O в комплексах $\{Mo_6X_8\}(SO_3R)_6]^{2-}$ и сравнение с данными CSD позволяют автору сделать вывод о значительном вкладе ковалентной составляющей связи Mo-O (стр. 249). При этом из анализа данных ИК спектров для этих соединений делается заключение об "увеличения ионности взаимодействия между сульфонатными группами и атомами молибдена" без каких-либо дальнейших объяснений и ссылок на литературу.
9. Из описания строения молибден-содержащих материалов $\{Mo_6X_8\}@PS-SH$ и $\{Mo_6X_8\}@PS-COON$ остается неясным, происходит ли депротонирование тиольных и карбонильных групп полимера и какова природа противоионов в данных материалах. При содержании молибдена 1% колебания NO_3 групп может быть просто не видно в ИК спектрах, поэтому возникает вопрос можно ли другим методом подтвердить полное вымывание/замену нитратного лиганда?
10. Для иммобилизации кластерных комплексов в порах координационного полимера MIL-101 были использованы бипридиновый и пиразиновый линкеры, что, в общем-то, закономерно привело к снижению интенсивности люминесценции (как было показано диссертантом на примере органических матриц и кластеров рения). Можно ли при таком подходе использовать другой, неароматический дитопный линкер?
11. В тексте встречается достаточно большое количество опечаток и неудачных фраз, в некоторых случаях есть несовпадение описания и содержания таблиц. Например, в табл. 47 наблюдается явная путаница в цифрах, которые не совпадают с приведенными в тексте; значения τ в тексте на стр. 288 не соответствуют приведенным в табл. 65; из названия таблицы 70 неясно какими величинами характеризуется в данном случае антибактериальная активность. Клеточная линия HeLa во введении и некоторых других местах текста названа линией клеток карциномы шейки эпителия человека, в то время как это линия клеток эпителиальной карциномы шейки матки.

Диссертационная работа М.А. Шестопалова полностью соответствует паспорту специальности 02.00.01 "неорганическая химия" (пп. 1-7) и при этом носит междисциплинарный характер. Выбор направления биологических испытаний полученных диссертантом соединений и материалов в каждом случае обоснован предшествующими физико-химическими исследованиями.

По своей новизне и актуальности полученных результатов, уровню их обсуждения и практической значимости представленная диссертационная работа соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор, Михаил Александрович ШЕСТОПАЛОВ, заслуживает присуждения искомой степени доктора химических наук по специальности 02.00.01 - неорганическая химия.

Доктор химических наук,
заместитель директора по научной работе,
руководитель отдела металлоорганических соединений
ФГБУН Институт элементоорганических
соединений им. А. Н. Несмеянова
Российской академии наук
Профессор РАН

Белкова Наталия Викторовна

16 июня 2020 г.

Москва, ул. Вавилова 28,
тел: +7-499-1350061
e-mail: nataliabelk@ineos.ac.ru
Доктор химических наук, 02.00.08 – химия элементоорганических соединений
(химические науки), 02.00.04 – физическая химия (химические науки)

Подпись Белковой Н.В. заверяю

Ученый секретарь Института
элементоорганических соединений
им. А.Н. Несмеянова РАН

к.х.н.



Гулакова Е.Н.