

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУН Института  
«Международный томографический  
центр» Сибирского отделения  
Российской академии наук  
д.ф.-м.н., профессор РАН Федин  
Матвей Владимирович



19 сентября 2022 г.

### ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу **Прониной Екатерины Валерьевны «Водорастворимые октаэдрические нодидные кластерные комплексы молибдена и вольфрама и их стабилизация функционализированными декстранами»**, представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.1. Неорганическая химия (химические науки)

Диссертационная работа Прониной Екатерины Валерьевны посвящена синтезу и исследованию свойств новых водорастворимых кластерных комплексов молибдена и вольфрама. Химия октаэдрических галогенидных кластерных комплексов давно и активно развивается. Большой интерес к данному классу соединений вызван тем, что они проявляют яркую люминесценцию в красной и ближней ИК-областях спектра при ультрафиолетовом или рентгеновском облучении, способны фотосенсибилизировать процесс генерации синглетного кислорода, обладают высокой рентгеноконтрастностью и фотостабильностью. Благодаря этому кластерные комплексы обладают огромным потенциалом для применения в различных областях, в том числе и биомедицине в качестве компонентов антибактериальных материалов, агентов для биовизуализации и фотодинамической терапии. Но проблема заключается в том, что подавляющее большинство кластерных комплексов Mo и W либо не растворимы в воде, либо подвергаются гидролизу, что препятствует их применению в живых системах.

Синтез новых водорастворимых кластеров позволяет расширить немногочисленный список таких соединений. Детальное изучение физико-химических свойств в водном растворе или в растворе питательной среды, а также биологических свойств полученных комплексов позволит определить факторы, влияющие на гидролитическую стабильность, и, как следствие, даст дополнительную информацию о возможности применения этого класса соединений в биомедицине.

и, как следствие, даст дополнительную информацию о возможности применения этого класса соединений в биомедицине.

Нет сомнения, что развитие химии октаэдрических галогенидных кластерных комплексов молибдена и вольфрама и создание материалов на их основе является действительно *актуальной* задачей.

Научная новизна и значимость данной диссертационной работы заключается в том, что при ее выполнении получена важная фундаментальная информация о методах синтеза новых водорастворимых кластерных комплексов Mo и W, а также способах их стабилизации в водном растворе различными производными декстрана.

В ходе работы была получена серия кластерных комплексов с тиолигандами  $\text{Na}_2[\{\text{M}_6\text{I}_8\}(\text{RS})_6]$  ( $\text{M} = \text{Mo}, \text{W}$ ;  $\text{R} = \text{Ph}$  (фенил),  $\text{Bn}$  (бензил) и  $4\text{-}^t\text{BuBn}$  (4-(трет-бутил)бензил)). На примере  $\text{Na}_2[\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}(\text{PhS})_6]$  было детально изучено поведение тиокомплексов в ацетоне и воде. Установлено, что гидролиз в таких комплексах протекает через стадию окисления тиофенолят-лигандов до сульфенатов и сульфинатов в присутствии кислорода.

Показано, что при взаимодействии  $(\text{Bu}_4\text{N})_2[\{\text{M}_6\text{I}_8\}(\text{NO}_3)_6]$  ( $\text{M} = \text{Mo}, \text{W}$ ) с диметилсульфоксидом образуются новые водорастворимые люминесцентные комплексы  $[\{\text{M}_6\text{I}_8\}(\text{DMSO})_6](\text{NO}_3)_4$ . Стоит отметить, что Екатериной Валерьевной был получен первый водорастворимый октаэдрический галогенидный кластерный комплекс вольфрама.

При проведении биологических исследований было выявлено, что различная скорость гидролиза кластерных комплексов молибдена и вольфрама с ДМСО-лигандами оказывает влияние на жизнеспособность клеток, что на прямую связано с составом комплекса, который зависит от времени его выдержки в водных растворах.

Разработан метод функционализации полисахарида декстрана. Включение  $[\{\text{M}_6\text{I}_8\}(\text{DMSO})_6](\text{NO}_3)_4$  ( $\text{M} = \text{Mo}, \text{W}$ ) в модифицированный полисахарид приводит к значительному увеличению стабильности комплексов в водном растворе и питательной среде.

Результаты данной работы вносят вклад не только в фундаментальные знания о кластерной химии, но и демонстрируют прикладные возможности таких комплексов и материалов на их основе.

Диссертационная работа написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, описания полученных результатов и их обсуждения, заключения, выводов и списка цитируемой литературы (250 наименований),

приложений на 35 страницах. Диссертация изложена на 186 страницах, основной текст работы содержит 66 рисунков и 10 таблиц.

Работа прошла необходимую *апробацию*. Её основные результаты опубликованы в 3 статьях в рецензируемых международных журналах, которые входят в перечень индексируемых в международной системе научного цитирования Web of Science. В материалах российских и зарубежных конференций опубликованы тезисы 11 докладов, а так же обобщены в виде представленной диссертации.

Во введении автором обоснована актуальность темы, поставлена цель и определены задачи исследования, сформулированы научная новизна, практическая значимость работы и положения, выносимые на защиту.

Литературный обзор начинается с описания современных исследований в области химии водорастворимых и вододиспергируемых галогенидных октаэдрических кластерных комплексов молибдена и вольфрама и материалов на их основе, а также химии неорганических люминофоров (квантовых точек и апконверсионных наночастиц), стабилизированных полисахаридами, исследованию их биологических свойств. Вторая часть литературного обзора посвящена водорастворимым полисахаридам и их производным, которые являются эффективными стабилизирующими матрицами для квантовых точек и апковерсионных наночастиц. Использование биосовместимых полимеров значительно снижает цитотоксичность люминофоров, а в ряде случаев обеспечивает адресную доставку. Таким образом, создание материалов на основе октаэдрических галогенидных кластерных комплексов молибдена и вольфрама и водорастворимых полисахаридов является верным шагом для стабилизации кластеров в водном растворе, чему и посвящена диссертационная работа Екатерины Валерьевны.

Во второй главе (экспериментальная часть) приведен перечень применяемого в работе оборудования и реактивов, методы получения и характеристики новых октаэдрических иодидных кластерных комплексов молибдена и вольфрама и их стабилизация в водном растворе функционализированными декстранами, указаны детали проведения биологических анализов.

Третья глава посвящена полученным результатам и их обсуждению. Глава разделена на три части. Первые две части посвящены синтезу, характеристике и изучению стабильности в водном растворе новых кластерных комплексов с  $RS^-$  и ДМСО-лигандами. Для комплексов с ДМСО-лигандами исследованы биологические свойства. Третья часть посвящена получению, характеристике и исследованию биологических свойств материалов на основе комплексов и функционализированных декстранов.

В заключении диссертации сформулированы основные результаты и выводы, полученные автором в ходе научно-исследовательской работы.

Диссертационное исследование выполнено на высоком экспериментальном и теоретическом уровне. Диссертация написана хорошим и понятным языком, полученные результаты изложены четко и логично, научный стиль соблюден, а число опечаток минимально. Среди полученных результатов следует особенно отметить синтез ранее неизвестных иодидных октаэдрических кластерных комплексов молибдена и вольфрама с тиолигандами  $\text{Na}_2[\{\text{M}_6\text{I}_8\}(\text{RS})_6]$  ( $\text{M} = \text{Mo}, \text{W}$ ;  $\text{R} = \text{Ph}, \text{Bn}$  и  $4\text{-}^t\text{BuBnS}$ ). На примере  $\text{Na}_2[\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}(\text{PhS})_6]$  показано, что в растворе (ацетоне или воде) тиофенолят-лиганды окисляются до сульфенатов ( $\text{RSO}^-$ ) и сульфинатов ( $\text{RSO}_2^-$ ), которые в свою очередь замещаются на  $\text{H}_2\text{O}/\text{OH}^-$ . Наличие кислорода и облучение светом играют ключевую роль в процессе окисления. Отдельного внимания заслуживает получение и изучение взаимодействий  $(\text{Bu}_4\text{N})_2[\{\text{M}_6\text{I}_8\}(\text{NO}_3)_6]$  ( $\text{M} = \text{Mo}, \text{W}$ ) с диметилсульфоксидом, при котором образуются новые водорастворимые люминесцентные комплексы  $[\{\text{M}_6\text{I}_8\}(\text{DMSO})_6](\text{NO}_3)_4$ . Необходимо отметить, что это первый пример водорастворимого галогенидного кластерного комплекса вольфрама. Для полученных соединений было проведено детальное исследование кинетики гидролиза и сделан вывод, что кластер вольфрама является более стабильным в сравнении с молибденовым аналогом. Различная гидролитическая стабильность  $[\{\text{M}_6\text{I}_8\}(\text{DMSO})_6](\text{NO}_3)_4$  ( $\text{M} = \text{Mo}, \text{W}$ ) и состав форм комплекса в растворе оказывают влияние на клеточную жизнеспособность. Свежеприготовленный водный раствор кластерного комплекса вольфрама проявляет фотоиндуцированную цитотоксичность, в то время как выдерживание комплекса в растворе приводит к увеличению его темновой цитотоксичности. Для комплекса молибдена наблюдается противоположная ситуация. Это первый и единственный пример работы, в которой проведены исследования биологических свойств октаэдрического галогенидного кластерного комплекса вольфрама.

Показано, что включение  $[\{\text{M}_6\text{I}_8\}(\text{DMSO})_6](\text{NO}_3)_4$  ( $\text{M} = \text{Mo}, \text{W}$ ) в модифицированные полисахариды приводит к значительному увеличению стабильности кластерных комплексов в водном растворе, в том числе в питательной среде.

При прочтении диссертации возникает несколько вопросов и замечаний:

1. В диссертационной работе Вы изучаете процесс окисления тиофенолят-лигандов до сульфенатов ( $\text{RSO}^-$ ) и сульфинатов ( $\text{RSO}_2^-$ ), которые в свою очередь замещаются на  $\text{H}_2\text{O}/\text{OH}^-$ . Достаточно ли методов ИК и ЯМР для того, чтобы утверждать, что процесс окисления протекает именно так, есть ли дополнительные методы для этого, какие (и на сколько они доступны)?

2. Вы показываете, что включение  $[\{M_6I_8\}(DMSO)_6](NO_3)_4$  ( $M = Mo, W$ ) в модифицированные полисахариды приводит к значительному увеличению стабильности кластерных комплексов в водном растворе и питательной среде. Понятно, что при этом значительно увеличивается и размер модифицированных кластерных частиц, но, тем не менее, они проникают в поражённые клетки. Можете ли Вы сделать предположение, за счёт каких химических реакций протекает этот процесс.

3. Каково влияние Ваших модифицированных кластерных частиц на здоровые клетки? Что известно о влиянии кластерных комплексов  $Mo$  и  $W$  на здоровые клетки в литературе?

4. В диссертационной работе много биологических исследований, хотелось бы уточнить, какова Ваша роль в них.

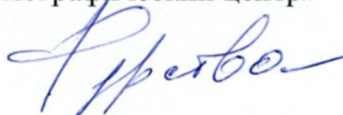
Сделанные замечания не являются принципиальными и никак не могут повлиять на общее хорошее впечатление, которое оставляет диссертационная работа. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации. Публикации по теме исследования полно отражают материалы работы, представленной к защите. Все поставленные в работе цели достигнуты; сделанные по материалам исследования выводы достоверны.

Проведенное исследование соответствует паспорту специальности 1.4.1. Неорганическая химия в пунктах 1. «Фундаментальные основы получения объектов исследования неорганической химии и материалов на их основе»; 2. «Дизайн и синтез новых неорганических соединений и особо чистых веществ с заданными свойствами»; 5. «Взаимосвязь между составом, строением и свойствами неорганических соединений. Неорганические наноструктурированные материалы»; 6. «Определение надмолекулярного строения синтетических и природных неорганических соединений, включая координационные»; 7. «Процессы комплексообразования и реакционная способность координационных соединений, реакции координированных лигандов».

Диссертационная работа Прониной Екатерины Валерьевны является законченным научно-квалификационным исследованием, которое по актуальности, объёму экспериментального материала, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно пунктам 9 – 14 «Положения о присуждении ученых степеней» (утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 в действующей редакции), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.1. Неорганическая химия.

Отзыв подготовил:

Доктор химических наук (02.00.01 – неорганическая химия)  
Ведущий научный сотрудник  
Лаборатории многоспиновых координационных соединений  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Института «Международный томографический центр»  
Сибирского отделения РАН



Фурсова Елена Юрьевна  
19.09.2022

Я, Фурсова Елена Юрьевна, даю согласие на обработку моих персональных данных.

Почтовый адрес:

630090, ул. Институтская, 3а, г. Новосибирск,  
ФГБУН Институт «Международный томографический центр» СО РАН  
Телефон: +7(383)330-81-14  
e-mail: fursova@tomo.nsc.ru

