

На правах рукописи



ИВАНОВ Антон Андреевич

**ОКТАЭДРИЧЕСКИЕ МЕТАЛЛОКЛАСТЕРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ
С ЦИКЛОДЕКСТРИНАМИ – ОТ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
ДО КОМБИНИРОВАНИЯ С ПОЛИОКСОМЕТАЛЛАТАМИ**

02.00.01 – неорганическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Новосибирск – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук (ИНХ СО РАН)

Научные руководители:

доктор химических наук, главный научный сотрудник
Миронов Юрий Владимирович
профессор, доктор
Кадо Эммануэль Франция, Университет Версаль

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, ведущий научный сотрудник
Фурсова Елена Юрьевна
ФГБУН Институт «Международный томографический центр», г. Новосибирск

кандидат химических наук, научный сотрудник
Николаевский Станислав Александрович
ФГБУН Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН,
г. Москва

Ведущая организация

ФГБУН ФИЦ «Казанский научный центр» РАН, г. Казань

Защита состоится «27» ноября 2019 г. в 12.00 час.
на заседании диссертационного совета Д 003.051.01
на базе ИНХ СО РАН
по адресу: просп. Академика Лаврентьева, д. 3, г. Новосибирск, 630090

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИНХ СО РАН и на сайте организации по адресу:

<http://www.niic.nsc.ru/institute/dissertatsionnyj-sovet/>

Автореферат разослан «26» сентября 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор физико-математических наук



В.А. Надолинный

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. В последние десятилетия супрамолекулярный подход к получению новых функциональных материалов активно развивается. Начиная с наблюдения взаимодействия «замок-ключ» в фермент-субстратных системах, такой метод развился в разработку молекулярных механизмов и очень сложных самоорганизующихся структур, сенсоров и инструментов для электронного и биологического взаимодействия или синтетических самореплицирующихся систем и др. Циклодекстрины (CD) – циклические олигосахариды, образованные из глюкопиранозных звеньев, являются удобными хозяевами для включения различных плохо растворимых в воде или гидрофобных органических соединений, что приводит к получению огромного разнообразия биомедицинских препаратов на их основе. В последние несколько лет было продемонстрировано, что такие неорганические фрагменты, как додекаборатные кластеры, полиоксометаллаты и металлокластерные комплексы могут образовывать прочные соединения с циклодекстринами. Такие системы представляют собой различные организации тесно встроенных комплексов в один или два циклодекстрина, существующие как в водном растворе, так и в твердом состоянии.

В настоящей работе предлагается использовать супрамолекулярный подход для включения октаэдрических кластерных комплексов молибдена, вольфрама и рения в циклодекстрины. Такие кластерные комплексы в индивидуальном виде обладают рядом физико-химических свойств: высокая рентгеноконтрастность, люминесценция в красной и ближней ИК-областях спектра с высокими квантовыми выходами и временами жизни эмиссии, обратимое одноэлектронное окисление и др. Благодаря таким свойствам они могут найти применение в биологии и медицине в качестве агентов для фотодинамической терапии и компьютерной томографии, компонентов люминесцентных и каталитических систем и т.д. Однако, часто такие комплексы не растворимы или не стабильны в водных растворах, что сильно снижает потенциал их применения.

Таким образом, систематическое изучение закономерностей образования соединений включения на основе циклодекстрина и кластерных комплексов, зависимостей люминесцентных и окислительно-восстановительных свойств, влияния включения комплекса в циклодекстрин на токсические показатели и др. является актуальным направлением исследований в данной области. Более того, комбинирование электрон-богатых кластерных комплексов с электрон-бедными полиоксометаллатами может способствовать развитию новых фотокаталитических материалов.

Степень разработанности темы исследования. Химия кластерных комплексов молибдена, вольфрама и рения на настоящий момент очень широко развита. В литературе представлено большое разнообразие соединений и методов их получения, а их физико-химические свойства всесторонне изучены. Такой массив накопленных данных способствовал появлению работ,

направленных на поиск потенциального применения кластерных комплексов, в частности, в качестве компонентов люминесцентных материалов, каталитических систем, а также материалов для биомедицинских применений. Поскольку, металлокластерные комплексы часто не растворимы в воде или не стабильны в водных растворах, для расширения потенциала их применения активно исследовалось включение комплексов в различные органические или неорганические матрицы. Однако, супрамолекулярный подход практически не был представлен в литературе, хотя он тоже может способствовать стабилизации комплексов в растворах и приданию биосовместимости.

С другой стороны, химия циклодекстринов и соединений на их основе очень широко изучена и имеет достаточное количество примеров реального применения в жизни человека. Однако, в данной области в основном известны соединения включения гидрофобных органических молекул, а включение функциональных наноразмерных неорганических комплексов берет свое начало лишь в 2015 году и до настоящей работы было представлено несколькими десятками работ с боратными кластерами, полиоксометаллатами и только одним примером включения металлокластерного комплекса.

Таким образом, получение металлокластерных комплексов с циклодекстринами является актуальной задачей ввиду большого потенциала их использования в различных областях жизни человека. Более того, возможности модификации циклодекстринов и варьирование кластерных комплексов позволит получать соединения со свойствами, необходимыми для конкретных применений.

Цель работы заключалась в получении водорастворимых и стабильных в водных растворах соединений включения октаэдрических кластерных комплексов молибдена, вольфрама и рения с циклодекстринами, обладающих хорошей биосовместимостью, и их трехкомпонентных систем с полиоксометаллатами.

В рамках достижения данной цели решались следующие **задачи**:

- получение соединений включения металлокластерных комплексов с различными циклодекстринами как в твердом теле, так и водных растворах;
- характеристика полученных соединений с целью детального изучения взаимодействий между гостем и хозяином;
- исследование влияния циклодекстринов на физико-химические свойства кластерных комплексов;
- изучение стабильности в водных растворах кластерных комплексов молибдена и вольфрама без добавления и в присутствии циклодекстрина;
- изучение биологических свойств полученных соединений, таких как темновая и фотоиндуцированная цитотоксичности и клеточное проникновение;
- изучение взаимодействия соединений включения с полиоксометаллатами с целью получения трехкомпонентных систем.

Научная новизна работы. Впервые получена целая серия соединений включения кластерных комплексов молибдена, вольфрама и рения с α -, β -

и γ -циклодекстринами. На примере соединений рения детально изучено взаимодействие кластерных комплексов с циклодекстринами. Продемонстрировано, что кластерные комплексы могут образовывать различные соединения включения в зависимости от внутренних и внешних лигандов, а также размера циклодекстрина, и существуют как в твердом теле, так и в водных растворах. Показано, что природа взаимодействия обусловлена двумя основными факторами: соответствием размеров гостя и хозяина и хаотропным эффектом кластерных анионов. Включение комплексов в циклодекстрины значительно изменяет их физико-химические свойства, в особенности окислительно-восстановительные и люминесцентные.

Изучена кинетика замещения внешних лигандов в кластерных комплексах молибдена и вольфрама в водных растворах. Продемонстрировано, что включение данных комплексов в γ -циклодекстрин способствует их стабилизации в водных растворах. Существование соединений включения подтверждено как в твердом теле, так и в водных растворах. Показано, что такие соединения включения обладают люминесцентными свойствами, сравнимыми с исходными кластерными комплексами. Впервые продемонстрированы окислительно-восстановительные свойства комплексов молибдена и вольфрама в водных растворах. При изучении биологических свойств показано, что такие соединения включения обладают самыми низкими показателями цитотоксичности среди известных водорастворимых комплексов молибдена и вольфрама. Показано, что соединения проникают в раковые клетки и не проникают в здоровые.

На примере соединений включения кластерных комплексов рения с циклодекстринами показана возможность их комбинирования с полиоксометаллатами. Продемонстрировано, что характер взаимодействия обусловлен силой взаимодействия каждого неорганического компонента с циклодекстрином. Для системы с нано «колесом» $\{Mo_{154}\}$ обнаружен темплатный эффект соединений включения, приводящий к быстрому образованию супрамолекулярных трехкомпонентных систем.

Результаты данной работы вносят существенный вклад не только в фундаментальные знания в области супрамолекулярной химии, но и имеют ценность для дальнейшего развития возможностей практического применения соединений включения кластерных комплексов с циклодекстринами.

Практическая значимость работы. Полученные данные о закономерностях образования соединений включения и трехкомпонентных систем, а также типах реализуемых взаимодействий и физико-химических и биологических свойствах демонстрируют возможность варьирования свойств и состава для необходимых применений. В работе продемонстрированы перспективы применения соединений различного состава для биологии и медицины, в частности, для биовизуализации и фотодинамической терапии. С другой стороны, разработанные подходы получения трехкомпонентных систем открывают возможности разработки новых материалов для применения в качестве

компонентов фотокаталитических систем, в частности в реакциях образования молекулярного водорода.

Данные по кристаллическим структурам новых соединений, полученных в рамках настоящего исследования, депонированы в банках структурных данных и являются общедоступными.

Методология и методы диссертационного исследования. Методология исследования включает в себя этапы получения исходных кластерных комплексов молибдена и вольфрама, соединений включения кластерных комплексов с циклодекстринами и трехкомпонентных систем с полиоксометаллатами. Кластерные комплексы $\text{Na}_2[\{\text{M}_6\text{X}_8\}\text{Cl}_6]$ ($\text{M} = \text{Mo}, \text{W}, \text{X} = \text{Br}, \text{I}$) были синтезированы метатезисом катионов в органическом растворителе. Соединения включения кластерных комплексов молибдена, вольфрама и рения с циклодекстринами были получены смешиванием водных растворов и упариванием растворов или проведением диффузии этилового спирта в реакционную смесь. Трехкомпонентные системы с анионом типа Доусона были синтезированы при смешивании водных растворов компонентов с последующим медленным упариванием, а системы с молибденовым «колесом» получены *in situ*. Характеризация полученных соединений проводилась на современном оборудовании при использовании общепризнанных методов, таких как электронная и ИК-спектроскопии, элементные анализы CHN и EDS, рентгеноструктурный анализ и др. Поведение соединений включения в растворе изучали с помощью спектроскопии ядерного магнитного резонанса на разных ядрах, масс-спектрометрии и др. Константы и термодинамические параметры образования соединений включения исследовали с помощью изотермического калориметрического титрования. Придание хиральности кластерным комплексам циклодекстрином исследовали с помощью кругового дихроизма. Окислительно-восстановительные свойства изучены в водных растворах хлорной кислоты относительно стандартного каломельного электрода методом цикловольтамперометрии. Спектры люминесценции для полученных соединений регистрировались при помощи чувствительного к красному свету детектора. Квантовые выходы определены с использованием системы измерения абсолютных квантовых выходов фотolumинесценции, содержащей интегрирующую сферу.

При проведении биологических исследований использовались раковые клетки линии HeLa и здоровые клетки линии ИФ. Цитотоксичность материалов изучалась с использованием МТТ-теста (МТТ - 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолийбромид). Визуализацию клеток проводили с использованием методов конфокальной микроскопии. Проникновение соединений в клетку изучали методом проточной цитометрии. Для определения фотоиндуцированной цитотоксичности использовалась лампа с длиной волны $\lambda \geq 400$ нм, а жизнеспособность клеток после облучения определяли методом МТТ. В ходе работы контроль достоверности результатов выполнялся проведением перекрестных анализов. Достоверность оценки цитотоксических эффектов соединений подтверждена тремя сходящимися данными.

Положения, выносимые на защиту:

- методики получения водорастворимых кластерных комплексов молибдена и вольфрама, соединений включения кластерных комплексов молибдена, вольфрама и рения с различными циклодекстринами, и их трехкомпонентных систем с полиоксометаллатами;
- результаты исследования кристаллических структур полученных соединений, а также их поведения в водных растворах, изученных разными растворными методами в зависимости от кластерного комплекса, циклодекстрина и полиоксометаллата;
- результаты изучения окислительно-восстановительных свойств разных комбинаций кластерных комплексов и циклодекстринов в водных растворах;
- результаты изучения люминесцентных свойств и фотосенсибилизации процесса генерации синглетного кислорода полученных соединений;
- результаты изучения на раковых и здоровых клеточных культурах биологических свойств, таких как цитотоксичность, проникновение в клетки, люминесцентная визуализация внутри клетки, фотоиндуцированная цитотоксичность.

Личный вклад автора. Автор принимал участие в постановке цели и задач исследования, анализе литературных данных по теме диссертации, выполнении экспериментальных исследований и обработке полученных данных, обсуждении результатов работы и формулировке выводов. Диссертантом были лично выполнены синтезы всех указанных в экспериментальной части соединений, проведены исследования в растворах с помощью спектроскопии ядерно-магнитного резонанса и оптической спектрометрии, исследования фотофизических характеристик образцов и окислительно-восстановительных свойств, а также обработка данных, полученных на клеточных культурах. Дифракционные исследования монокристаллов, а также расшифровка полученных данных проводились при непосредственном участии диссертанта. Подготовка статей и тезисов докладов осуществлялась совместно с научными руководителями и соавторами работ.

Апробация работы. Основные результаты работы доложены и обсуждены на конференциях международного уровня: Международная конференция «Journées de Chimie de Coordination 2018» (Брест, Франция, 2018), Международный семинар «CLUSPOM-2018» (Жиф-сюр-Иветт, Франция, 2018), Международный семинар «International workshop on transition metal clusters IWTMC-VI» (Тюбинген, Германия, 2018), Международная конференция «Journées de Chimie de Coordination de la SCF» (Монпелье, Франция, 2019) и Международная конференция «XXVII International Conference on Coordination and Bioinorganic Chemistry» (Смоленице, Словакия, 2019).

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 2 статьи в рецензируемых международных журналах, которые входят в перечень индексируемых в международной системе научного цитирования Web of Science. В материалах зарубежных конференций опубликованы тезисы 6 докладов.

Степень достоверности результатов исследований. Достоверность представленных результатов основывается на высоком методическом уровне проведения работы, согласованности экспериментальных данных с данными других исследований. О признании информативности и значимости основных результатов работы мировым научным сообществом также говорит их опубликование в рецензируемых журналах и высокая оценка на международных конференциях.

Соответствие специальности 02.00.01 – неорганическая химия. Диссертационная работа соответствует п. 1. «Фундаментальные основы получения объектов исследования неорганической химии и материалов на их основе» паспорта специальности 02.00.01 – неорганическая химия.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 163 страницах, основной текст работы содержит 84 рисунка и 11 таблиц. Работа состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, описания полученных результатов и их обсуждения, заключения, выводов, списка цитируемой литературы (340 наименований) и приложений на 70 страницах, в которых приведены дополнительные данные по диссертационной работе.

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук (ИНХ СО РАН) в соответствии с Программой фундаментальных научных исследований ИНХ СО РАН по приоритетному направлению V.44. «Фундаментальные основы химии», программа ФНИ СО РАН V.44.4. «Развитие научных основ направленного синтеза новых неорганических и координационных соединений и функциональных материалов на их основе», номер гос.регистрации: 0300-2014-0010. Кроме того, работа была выполнена в рамках проектов РФФИ (17-53-16006) и РФФИ (15-15-10006). Также результаты исследований были поддержаны премией им. академика А.В. Николаева за успехи в научной работе в 2016-2017 и 2017-2018 гг. (ИНХ СО РАН) и стипендией им. В.И. Вернадского для аспирантов в 2017 г.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

Первая глава диссертации посвящена подробному обзору публикаций по методам получения октаэдрических кластерных комплексов молибдена, вольфрама и рения и изучению возможностей их применения в областях биологии и медицины, а также по химии циклодекстринов, в особенности их соединений включения с различными молекулами.

В литературном обзоре описано большое количество современных исследований (вплоть до 2019 года), направленных на получение и изучение свойств октаэдрических металлокластерных комплексов, в особенности материалов на их основе и водорастворимых соединений. Рассмотренные публикации хорошо демонстрируют, что кластерные комплексы обладают перспективными физико-химическими свойствами, однако, зачастую не растворимы в воде или гидролитически не стабильны, что ограничивает их потенциал применения в таких областях как биология и медицина. Решение данной проблемы реализуется за счет либо включения в различные биосовместимые матрицы, либо координацией органических лигандов, способных придать растворимость в воде. Однако, в литературе практически отсутствуют примеры другого подхода – супрамолекулярного, заключающегося во включении кластерных комплексов в макроциклические молекулы, как, например, циклодекстрин. Вторая часть литературного обзора посвящена химии циклодекстринов. Такие соединения активно используются в настоящее время во многих областях жизни человека. Они хорошо известны как молекулы-хозяева для различных органических соединений. Более того, в последние годы появляются работы, посвященные включению неорганических соединений (полиоксометаллаты, боратные кластеры, кластерные комплексы), которые близки по строению к октаэдрическим комплексам молибдена, вольфрама и рения. Результаты данных работ, демонстрирующие возможность реализации супрамолекулярного подхода, послужили основой для проведения данной диссертационной работы.

Во *второй главе* приведен перечень применяемых в работе оборудования и реактивов. Для выполнения работы использовалось следующее основное оборудование: дифрактометр Bruker D8 VENTURE, оборудованный двумерным детектором PHOTON 100 CMOS, с использованием высокоглянцевого $I\mu S$ микрофокусного рентгеновского MoK_{α} монохроматического излучения ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$); спектрометр 6700 FT-IR Nicolet; прибор Mettler Toledo TGA/DSC 1 для проведения термогравиметрического анализа; спектрометр Bruker Avance 500 и 300 для регистрации ЯМР спектров; электронные микроскопы JSM-6700F и SEM-FEG JSM 7001-F для проведения полуколичественного анализа на тяжелые элементы; CHNS анализатор EuroVector EA3000 CHN; изотермический калориметр ITC200; электроспрей масс-спектрометр высокого разрешения Q-TOF; спектрометр Fluorolog 3 для исследования люминесцентных свойств, оборудованный охлаждаемым модулем детектирования фотонов TBX-05-C; абсолютные квантовые выходы фотолюминесценции измеряли на спектрометре Quantaaurus QY C11347-1 и системы C9920-03 Hamamatsu; измерения времени жизни проводились с использованием пикосекундного лазерного диода (Jobin Yvon deltadiode, 375 нм) и камеры Hamamatsu C10910-25; измерения O_2 ($^1\Delta_g$) в стационарном состоянии были выполнены с помощью прибора NIR-PMT Hamamatsu H12397-75, установленного на спектрометре IHR3; кривые циклической вольтамперометрии (ЦВА) были получены на Methrom Autolab PGSTAT230; самодельный спектрополяриметр (Laboratoire d'Optique et

Biosciences, Ecole Polytechnique, Institut polytechnique de Paris, Палезо, Франция) для регистрации спектров кругового дихроизма; конфокальный сканирующий микроскоп LSM 510 META; цитофлуориметр BD FACSCanto II; оптическую плотность измеряли с помощью планшет-ридера Multiskan FC. Кроме того, указаны детали проведения биологических анализов, таких как МТТ-тест, конфокальная лазерная сканирующая микроскопия, проточная цитометрия и оценка фотоиндуцированной токсичности.

Далее в данной главе приведены методы получения и характеристики соединений включения с циклодекстринами, а также трехкомпонентных систем с полиоксометаллатами.

Третья глава посвящена полученным результатам и их обсуждению. Глава разделена на три части. В первой части показано детальное исследование взаимодействия кластерных комплексов рения с α -, β -, и γ -циклодекстринами и их физико-химических свойств. Во второй части освещено получение и характеристика трехкомпонентных систем кластерные комплексы рения / циклодекстрин / полиоксометаллат. В третьей части описано исследование взаимодействия кластерных комплексов молибдена и вольфрама с γ -циклодекстрином, стабилизации комплексов в водных растворах, их физико-химических и биологических свойств.

Взаимодействие циклодекстринов с кластерными комплексами рения.

В качестве исходных объектов в данной работе использовались катионные $[\{Re_6Q_8\}(H_2O)_6]^{2+}$ ($Q = S, Se$) и анионные $[\{Re_6Q_8\}(CN)_6]^{4-}$ ($Q = S, Se, Te$) комплексы рения. Водные растворы комплексов смешивали с водными растворами циклодекстринов и оставляли упариваться на воздухе. Образующиеся кристаллические продукты, которые чаще всего были пригодны для рентгеноструктурного анализа (РСА), отделяли от раствора и высушивали. Так была получена и структурно охарактеризована серия соединений: $\{[\{Re_6Q_8\}(H_2O)_6]@(\gamma-CD)(NO_3)_2 \cdot nH_2O$ ($Q = S, n = 12$ (**1**) и $Q = Se, n = 10$ (**2**)), $K_4[\{Re_6S_8\}(CN)_6]@(\alpha-CD)_2 \cdot 15H_2O$ (**3**), $K_4[\{Re_6Se_8\}(CN)_6] \cdot (\alpha-CD) \cdot 6H_2O$ (**4**) и $K_4[\{Re_6Te_8\}(CN)_6] \cdot 2(\alpha-CD) \cdot 20H_2O$ (**5**), $K_4[\{Re_6Q_8\}(CN)_6]@(\beta-CD)_2 \cdot 2(\beta-CD) \cdot nH_2O$ ($Q = S, n = 25$ (**6**), $Q = Se, n = 21$ (**7**), и $Q = Te, n = 25$ (**8**)) $Na_4[\{Re_6Te_8\}(CN)_6]@(\gamma-CD)_2 \cdot (\gamma-CD) \cdot 30H_2O$ (**9**), $K_4[\{Re_6Se_8\}(CN)_6]@(\gamma-CD)_2 \cdot (\gamma-CD) \cdot 40H_2O$ (**10**) и $Cs_4K_8[\{Re_6S_8\}(CN)_6]@(\gamma-CD)_2 \cdot 2[\{Re_6S_8\}(CN)_6] \cdot 2(\gamma-CD) \cdot 49H_2O$ (**11**). Характер реализуемых взаимодействий в полученных соединениях зависит как от

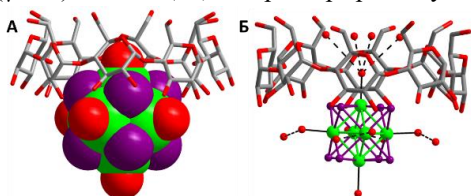


Рис. 1. Структура соединений включения $[\{Re_6Q_8\}(H_2O)_6]^{2+}$ (А) и наблюдаемые водородные связи с молекулами воды (Б).

молекулы гостя, так и от хозяина. По данным РСА, соединения **1** и **2** изоструктурны (пр. гр. $I4$) и представляют собой соединения включения катионных комплексов $[\{Re_6Q_8\}(H_2O)_6]^{2+}$ с γ -CD в соотношении 1:1, в которых кластерные

комплексы взаимодействуют со вторичной гранью CD (содержащая вторичные гидроксильные группы) (Рис. 1). Комплексы не глубоко проникают в полость CD и в структурах отсутствуют прочные водородные связи между компонентами. Помимо исследования систем с помощью PCA были проведены исследования в водных растворах методом ^1H ЯМР титрования. При увеличении концентрации комплексов на спектрах ЯМР не наблюдалось смещение сигналов циклодекстрина, что говорит об отсутствии взаимодействия или очень слабом его характере.

Соединение **3** кристаллизуется в пр. гр. $C2$, и его структура содержит два кристаллографически независимых кластерных комплекса рения, которые включены в два α -CD за счет взаимодействий со вторичной гранью CD (Рис. 2). Два других соединения с α -CD (**4** и **5**) представляют собой кластерные комплексы, сокристаллизованные с молекулами циклодекстрина, т.е. соединения включения отсутствуют.

Полученные данные хорошо согласуются с результатами ^1H ЯМР спектроскопии, где при добавлении комплекса $[\{\text{Re}_6\text{Te}_8\}(\text{CN})_6]^{4-}$ к раствору α -CD не наблюдалось каких-либо изменений в спектре, как и при $Q = \text{Se}$. В то же время, в случае тиио-комплекса наблюдалось значительное смещение сигналов протонов, что говорит о взаимодействии в растворе и об образовании соединения включения.

Методом PCA установлено, что комплексы **6**, **7** и **8** (пр. гр. $P1$) изоструктурны и содержат кластер $[\{\text{Re}_6\text{Q}_8\}(\text{CN})_6]^{4-}$, включенный в две молекулы β -CD (Рис. 3), причем наблюдается взаимодействие с первичной гранью циклодекстрина

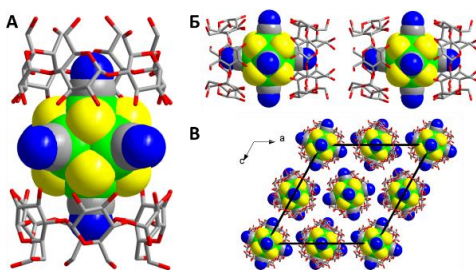


Рис. 2. Структура кластерного аниона $[\{\text{Re}_6\text{S}_8\}(\text{CN})_6]@(\alpha\text{-CD})_2^{4-}$ (А). Бамбукоподобные структуры (Б) и их упаковка вдоль оси b (В).

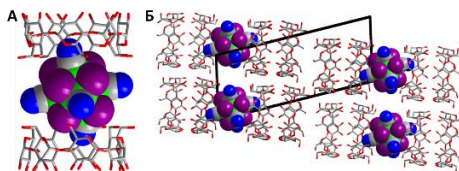


Рис. 3. Структура соединения включения $[\{\text{Re}_6\text{Q}_8\}(\text{CN})_6]@(\beta\text{-CD})_2^{4-}$ (А) и его упаковка в **6**, **7** и **8** (Б).

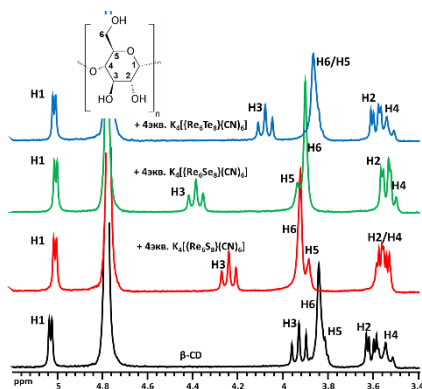


Рис. 4. ^1H ЯМР-спектры β -CD в D_2O в присутствии цианидных кластерных комплексов рения.

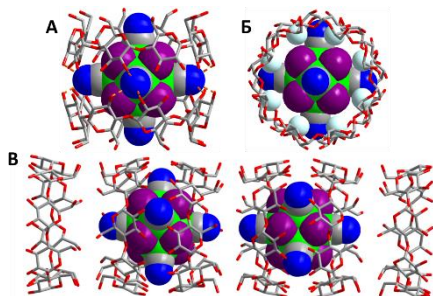


Рис. 5. Фрагменты структур **9** и **10** (А). Вид сверху, где показаны контакты H3 и Q (Б). Трубочатые структуры, образованные соединениями включения и свободным CD (В).

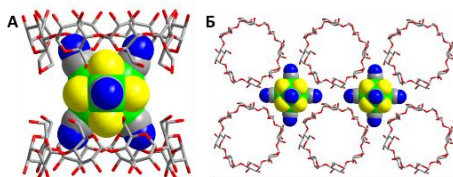


Рис. 6. Основные структурные фрагменты, наблюдаемые в соединении **11**.

Соединение **11** (пр. гр. C2) сильно отличается от описанных выше соединений включения. В его структуре присутствуют два типа кластерных комплексов (Рис. 6). Первый представляет собой соединение включения $[\{\text{Re}_6\text{S}_8\}(\text{CN})_6]^{4-}$ в два γ -CD, причем комплекс взаимодействует с первичной гранью CD (Рис. 6А). Второй тип входит в состав слоя, состоящего из свободных комплексов и γ -CD, наподобие структур $[\{\text{Re}_6\text{Q}_8\}(\text{CN})_6]^{4-}$ (Q = Se, Te) с α -CD (соединения **4** и **5**) (Рис. 6Б). Данные ^1H ЯМР спектроскопии хорошо соотносятся со структурными данными. Так, при добавлении комплекса $[\{\text{Re}_6\text{S}_8\}(\text{CN})_6]^{4-}$ к раствору

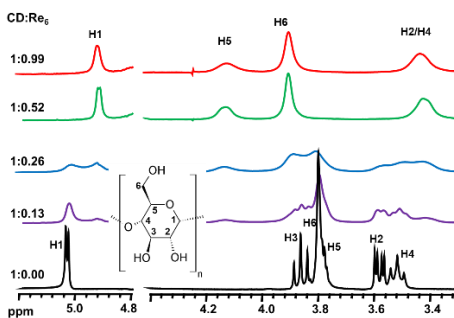


Рис. 7. ^1H ЯМР-спектры γ -CD в D_2O в присутствии различного количества комплекса $[\{\text{Re}_6\text{Te}_8\}(\text{CN})_6]^{4-}$.

(обратная ситуация соединению **3**). С помощью ^1H ЯМР спектроскопии было показано, что при увеличении содержания комплекса в растворе во всех случаях наблюдался значительный сдвиг сигналов протонов H3, H5 и H6 циклодекстрина (лабильная система), а также незначительные изменения сигналов протонов H2 и H4. Более того, кластерные комплексы по-разному влияют на спектр ЯМР, что говорит о разной силе взаимодействия (Рис. 4). Соединения **9** и **10** изоструктурны (пр. гр. I422) и представляют собой цианидный кластерный комплекс рения, практически полностью заключенный в полости двух γ -CD и взаимодействующий со вторичной гранью CD (Рис. 5).

γ -CD наблюдался значительный сдвиг сигналов протонов H3 и H5. В свою очередь, при исследовании взаимодействия γ -CD с комплексом $[\{\text{Re}_6\text{S}_8\}(\text{CN})_6]^{4-}$ наблюдалось смещение всех сигналов протонов CD: сильный сдвиг для H3 и в меньшей мере для других, что хорошо согласуется со структурными данными соединения **10**, в котором наблюдались близкие контакты между внутренними лигандами

и НЗ. Совсем другая ситуация была обнаружена в случае большего по размеру комплекса с теллурием в кластерном ядре. При добавлении комплекса к раствору CD происходило появление новых сигналов всех протонов («замороженная» система) и их уширение, которое точно указывает на образование соединения включения в растворе (Рис. 7). Помимо исследования взаимодействия со стороны хозяина, мы также изучили влияние циклодекстрина на спектры гостя (Рис. 8). Полученные данные хорошо согласуются с ^1H ЯМР. Так, при увеличении концентрации CD происходило смещение сигналов ^{77}Se с -389 до $-392,6$ м.д. (лабильная система), в то время как в спектрах ^{125}Te появлялись новые сигналы (-1165 м.д. против -1127 м.д. для исходного комплекса), относящиеся к соединению включения («замороженная» система).

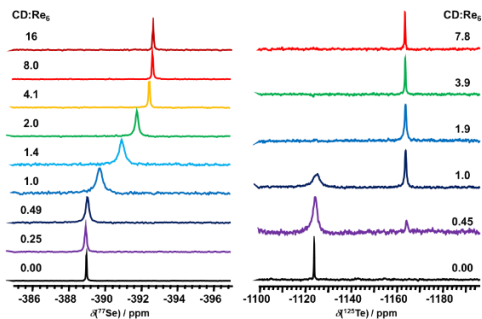


Рис. 8. ^{77}Se (слева) и ^{125}Te (справа) ЯМР-спектры комплексов $[\{\text{Re}_6\text{Q}_8\}(\text{CN})_6]^{4-}$ (Q = Se, Te) в D_2O в присутствии различного количества $\gamma\text{-CD}$.

Во всех случаях, когда по данным ЯМР наблюдалось взаимодействие в растворе, было обнаружено влияние CD на окислительно-восстановительные (ОВ) свойства кластерных комплексов (Рис. 9). Так, зачастую, при добавлении циклодекстрина к комплексу происходило смещение сигнала в сторону меньших потенциалов (Рис. 9А), и только в случае сильного взаимодействия происходило появление новых сигналов, относящихся к соединению включения, причем процесс становился необратимым (Рис. 9Б, В).

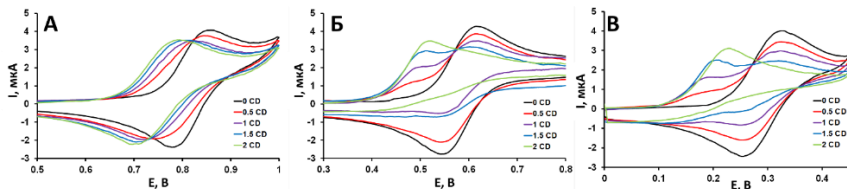


Рис. 9. Кривые ЦВА комплексов $\text{K}_4[\{\text{Re}_6\text{Q}_8\}(\text{CN})_6]$, где Q = S (А), Se (Б), Te (В), в присутствии различного количества $\gamma\text{-CD}$ в $0,025 \text{ M HClO}_4$.

Также было изучено влияние CD на люминесцентные свойства в водном растворе. Кластерные комплексы рения и их соединения включения имеют спектры люминесценции (Рис. 10) в видимой и ближней ИК областях спектра с близкими положениями максимумов эмиссии (в рамках одного внутреннего лиганда), что подтверждает отсутствие влияния CD на триплетное состояние комплексов. Во всех случаях наблюдалось увеличение интенсивности люминесценции и фотофизических характеристик при добавлении $\gamma\text{-CD}$.

Методом изотермического калориметрического титрования (ИКТ) были определены термодинамические параметры: энтальпия ($\Delta_r H^*$), энтропия ($\Delta_r S^*$) и энергия Гиббса ($\Delta_r G^*$), а также константа связывания (K) цианидных кластерных комплексов рения $[\{Re_6Q_8\}(CN)_6]^{4-}$ со всеми циклодекстринами (Табл. 1). Заметим, что данные не удалось получить для ряда систем: $[\{Re_6Te_8\}(CN)_6]^{4-}$ с α - или β -CD, $[\{Re_6Se_8\}(CN)_6]^{4-}$ с α -CD, поскольку при проведении эксперимента не было обнаружено значительного нагрева, что подтверждает отсутствие сильного супрамолекулярного взаимодействия.

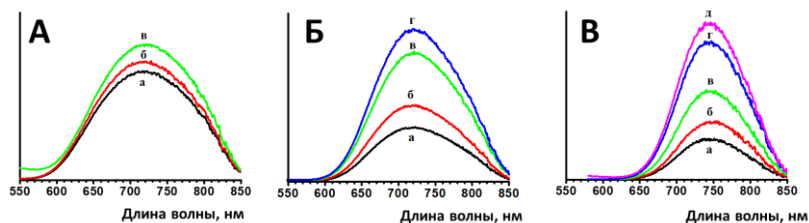


Рис. 10. Спектры люминесценции $K_4[\{Re_6Q_8\}(CN)_6]$ ($Q = S$ (А), Se (Б), Te (В)) ($C = 0,08$ мМ) в аэрированном (а) и деаэрированном (б) водном растворе в присутствии различного количества γ -CD (б, в, г, д) (5,1 мМ ($Q = S$); 2,8 и 5,4 мМ ($Q = Se$); 0,1, 0,4 и 5,0 мМ ($Q = Te$)).

Т а б л и ц а 1

Константы связывания (K) кластерных комплексов рения $[\{Re_6Q_8\}(CN)_6]^{4-}$ и циклодекстринов и соответствующие термодинамические параметры^[a] при 25°C

CD	Q	Стадия	K, M^{-1}	$\Delta_r H^*$, кДж/моль	$T\Delta_r S^*$, кДж/моль	$\Delta_r G^*$, кДж/моль
α -CD	S	1:1	727	-40,6	-24,3	-16,3
β -CD	S	1:1	884	-40,6	-23,8	-16,8
	Se	1:1	749	-27,4	-11,0	-16,4
γ -CD	S	1:1	900	-63,2	-46,4	-16,8
		1:2	1500	-30,4	-12,3	-18,1
	Se	1:1	300	-56,5	-42,7	-13,8
		1:2	37700	-25,3	+0,8	-26,1
Te	1:2	12700	-51,0	-27,7	-23,4	

^[a] $\Delta_r H^*$ – энтальпия, $\Delta_r S^*$ – энтропия и $\Delta_r G^*$ – энергия Гиббса

Все взаимодействия с CD движимы энтальпией, однако, одновременно с этим, имеют отрицательные значения $\Delta_r S^*$. Более того, для исследуемых систем наблюдается близкая к линейной зависимость энтальпии от энтропии, что хорошо известно в литературе как энтальпийно-энтропийная корреляция. Таким образом, наблюдаемые значения энтальпии компенсируют негативные значения энтропии, образуемые вследствие удаления сольватных молекул комплексов при их включении в CD. Такое наблюдение указывает на хаотропный эффект кластерных анионов, что детально изучено ранее на примере додекаборатных кластеров.

С другой стороны, тию-комплекс взаимодействует со всеми циклодекстринами с близкими по величине константами связывания, а комплексы с селеном

и теллуrom в кластерном ядре взаимодействуют предпочтительно с γ -CD. Такие наблюдения указывают на другой фактор взаимодействия с CD – соответствие размеров гостя и полости хозяина. Для наглядного представления закономерности введем геометрический параметр соответствия гостя и хозяина (R) (Рис. 11).

В зависимости от системы гость-хозяин, значения параметра R варьируются от 0,82 до 1,5, включая значение $R = 1$, которое, как ожидалось, будет соответствовать наилучшему соответствию гость-хозяин. Действительно, теллуросодержащий комплекс с γ -CD, характеризующийся значением R , наиболее близким к 1 ($R = 0,97$), демонстрирует самое высокое значение $K_{1:1}$ (Рис. 11). Следует отметить, что по обе стороны от значения $R = 0,97$ все системы демонстрируют очень низкие значения $K_{1:1}$ в диапазоне от 1000 до нуля. Таким образом, существование соединений включения в основном зависит от сочетания двух факторов – хаотропного эффекта и соответствия размеров.

Важность хаотропного эффекта как движущей силы взаимодействия была выявлена в ходе исследования взаимодействия окисленного кластерного комплекса рения $K_3[\{Re_6Se_8\}(CN)_6]$ с γ -CD. В ходе упаривания водных растворов, содержащих оба компонента в разном соотношении (1:1 и 1:3), были получены кристаллы соединений $K_3\{[\{Re_6Se_8\}(CN)_6]@(\gamma\text{-CD})_2\} \cdot K_3[\{Re_6Se_8\}(CN)_6] \cdot 23H_2O$ (12) и $K_3\{[\{Re_6Se_8\}(CN)_6]@(\gamma\text{-CD})_2\} \cdot (\gamma\text{-CD}) \cdot 33H_2O$ (13). Соединение 13 (пр. гр. *I422*) изотипно ранее описанному 10, а в соединении 12 вместо сокристаллизованной молекулы γ -CD присутствует свободный кластерный комплекс. В обоих случаях в структуре присутствует соединение включения 1:2, аналогично 10. Однако, с помощью ЯМР спектроскопии и ИКТ было обнаружено значительное различие во взаимодействии с γ -CD. В то время как для восстановленного комплекса наблюдалось смещение сигналов в спектрах ЯМР, в случае окисленного кластерного комплекса появляются новые сигналы, относящиеся к соединению включения (Рис. 12). Таким образом, наблюдается переход от лабильной системы к «замороженной», что чаще всего свидетельствует о более прочной ассоциации гостя и хозяина. Более того, все сигналы протонов CD сильнее подвержены влиянию окисленного комплекса, а также сильно уширены.

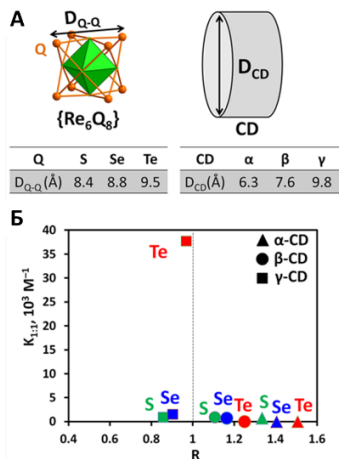


Рис. 11. Схематическое представление, показывающее структурные параметры, использованные для расчета $R = D_{Q-Q} / D_{CD}$ (А). Константа связывания в зависимости от параметра соответствия гостя и хозяина (Б).

По данным ИКТ, константы образования соединений включения 1:1 и 1:2 составляют 224500 и 2100 М⁻¹, соответственно. Более того, значения энтальпии и энтропии в данной системе по модулю больше, что говорит о более сильном хаотропном эффекте. При удалении одного электрона с комплекса не происходит значительных структурных изменений, т.е. соответствие размеров комплекса и CD остается на том же уровне. Однако, при окислении заряд комплекса становится ниже и, следовательно, плотность заряда тоже уменьшается, что играет большую роль для сольватного и хаотропного эффектов. Чем ниже плотность заряда, тем меньше будет образовываться упорядоченных связей с сольватными молекулами воды, что увеличивает эффект разрушения структуры окружающей воды, а значит увеличивает хаотропный характер кластерного комплекса. Таким образом, значительное увеличение констант связывания обусловлено увеличением хаотропного характера комплекса и его вклада в образование соединения включения.

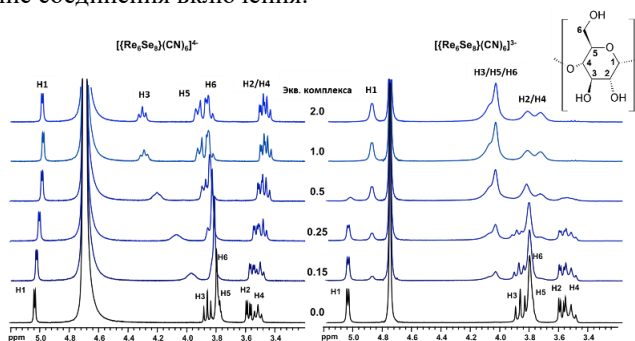


Рис. 12. Фрагменты ¹H ЯМР-спектров γ-CD в D₂O в присутствии различных количеств комплексов K₄[{Re₆Se₈}(CN)₆]²⁺ (слева) и K₃[{Re₆Se₈}(CN)₆]²⁺ (справа).

Трехкомпонентные системы с полиоксометаллатами. Из литературных данных известно, что полиоксометаллаты (ПОМ) – электрон-дефицитные соединения, способные образовывать соединения включения с CD. С другой стороны, в данной работе было показано, что электрон-богатые октаэдрические металлокластерные комплексы тоже образуют соединения с CD. Поэтому, интерес представляет комбинирование таких соединений разного типа с помощью циклодекстрина для создания новых материалов для фотокаталитических применений, в особенности для использования в реакциях образования водорода из воды.

В ходе данного исследования упариванием водных растворов, содержащих все три компонента, была получена серия соединений: K₂[{Re₆S₈}(H₂O)₆]₂{[P₂W₁₈O₆₂]@(γ-CD)₂}·55H₂O (14), K₂[{Re₆Se₈}(H₂O)₆]₂{[P₂W₁₈O₆₂]@(γ-CD)₂}·42H₂O (15), K₄[{Re₆Se₈}(CN)₆]@(γ-CD)₂·K₆[P₂W₁₈O₆₂]·33H₂O (16) и K₄[{Re₆Te₈}(CN)₆]@(γ-CD)₂·K₆[P₂W₁₈O₆₂]·33H₂O (17). Соединения 14 и 15 изоструктурны (пр. гр. P1) и представляют собой соединения включения аниона типа Доусона в два γ-CD

$\{[P_2W_{18}O_{62}]@(\gamma\text{-CD})_2\}^{6-}$ с участием первичной грани CD, в то время как вторичные грани этих циклодекстринов взаимодействуют с двумя катионными кластерными комплексами рения $[\{Re_6Q_8\}(H_2O)_6]^{2+}$, как в соединениях **1** и **2**. В свою очередь, соединения **16** и **17** имеют другое строение. Соединения изоструктурны (пр. гр. *C222*) и представляют собой слои вдоль плоскости *ac*, состоящие из одного соединения включения цианидного кластерного комплекса рения в два γ -CD ($\{[Re_6Q_8](CN)_6\}@(\gamma\text{-CD})_2\}^{4+}$, Q = Se, Te, как в соединениях **9** и **10**) и двух анионов типа Доусона, таким образом, что каждое соединение включения взаимодействует с 8 соседними ПОМами, а каждый ПОМ – с 4 соседними соединениями включения. Слои связаны между собой с помощью другого фрагмента $\{[Re_6Q_8](CN)_6\}@(\gamma\text{-CD})_2\}^{4+}$, из-за чего итоговое соотношение комплекс:CD:ПОМ равняется 1:2:1, что соответствует стехиометрии реагентов. Таким образом, было показано, что такие системы могут существовать в твердом теле.

По данным ЯМР спектроскопии на различных ядрах нами было показано, что в трехкомпонентных системах имеют место очень слабые взаимодействия между неорганическими компонентами, ЯМР-спектры в основном указывают на взаимодействия более сильного компонента с CD, а именно ПОМа в случае системы с катионным комплексом и цианидного комплекса в системе $\{[Re_6Q_8](CN)_6\}^{4+}/[P_2W_{18}O_{62}]^{6-}/\gamma\text{-CD}$, при этом практически отсутствует влияние второго компонента.

Завершающая часть трехкомпонентных систем посвящена комбинированию соединений включения кластерных комплексов рения в γ -CD с наноразмерным ПОМом, а именно «молибденовым колесом» (molybdenum wheel) $[Mo_{126}^{VI}Mo_{28}^V O_{462}H_{14}(H_2O)_{70}]^{14+}$ (далее по тексту $\{Mo_{154}\}$), имеющим свободное пространство внутри диаметра 17 Å. Так, трехкомпонентные системы были получены *in situ*, при добавлении растворов соединений включения $\{[Re_6Q_8](CN)_6\}@(\gamma\text{-CD})_2\}^{4+}$ (Q = Se, Te) в ходе синтеза $\{Mo_{154}\}$. Так, по данным РСА, соединение $K_2Na_{18}H_2\{[Re_6Te_8](CN)_6\}@(\gamma\text{-CD})_2\}@[Mo_{152}O_{457}H_{14}(H_2O)_{68}]\cdot K_4\{[Re_6Te_8](CN)_6\}@(\gamma\text{-CD})_2\}\cdot 240H_2O$ (**18**) (пр. гр. *C2*) представляет собой соединение включения кластерного комплекса в два γ -CD, которые включены во внутреннюю полость $\{Mo_{152}\}$ «колеса» (дефект в «колесе» – отсутствующий $\{Mo_2\}$ фрагмент) (Рис. 13). Строение соединения включения кластерного аниона рения в CD не отличается

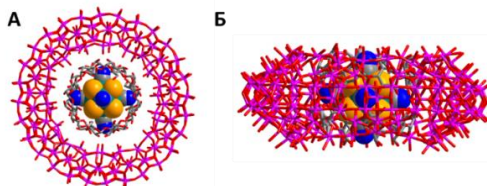


Рис. 13. Фрагмент структуры соединения **18**.

Вид сверху (А) и сбоку (Б) на трехкомпонентный супрамолекулярный ансамбль.

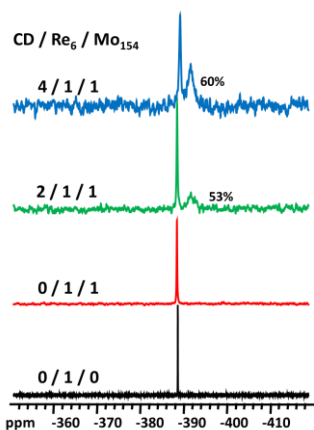


Рис. 14. Фрагмент ^{77}Se ЯМР-спектров в D_2O для разных соотношений кластерный комплекс рения/циклодекстрин/ $\{\text{Mo}_{154}\}$.

системы. Таким образом, было показано, что трехкомпонентные системы существуют не только в твердом теле, но и в водных растворах.

Взаимодействие циклодекстринов с кластерными комплексами молибдена и вольфрама. В качестве исходных соединений в данной части работы были выбраны галогенидные комплексы молибдена и вольфрама $[\{\text{M}_6\text{X}_8\}\text{Cl}_6]^{2-}$ ($\text{M} = \text{Mo}, \text{W}; \text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$). Отметим, что большие по размеру комплексы с внешними Br - или I -лигандами не стабилизируются циклодекстринами в водном растворе (всё ещё подвержены замещению внешних лигандов), т.к. не образуют соединения включения. Так, в ходе исследования были впервые получены и структурно охарактеризованы как исходные натриевые соли комплексов $(\text{Na}_2[\{\text{M}_6\text{Br}_8\}\text{Cl}_6] \cdot 7\text{Me}_2\text{CO}$ ($\text{M} = \text{Mo}$ (**19**), W (**20**)) и $\text{Na}_2[\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}\text{Cl}_6] \cdot 4\text{Me}_2\text{CO}$ (**21**)), так и соединения включения с γ -CD в соотношении 1:2. Отметим, что в случае комплексов $[\{\text{M}_6\text{Cl}_8\}\text{Cl}_6]^{2-}$ значительной стабилизации в водных растворах достигнуто не было, а структуры соединений включения $(\text{H}_3\text{O})_2\{[\{\text{M}_6\text{Cl}_8\}\text{Cl}_6]@(\gamma\text{-CD})_2\} \cdot x((\text{H}_3\text{O})_2[\{\text{M}_6\text{Cl}_8\}\text{Cl}_6] \cdot 15\text{H}_2\text{O}$ ($\text{M} = \text{Mo}$, $x = 2$ (**22**) и $\text{M} = \text{W}$, $x = 0,5$ (**23**)) и $(\text{H}_3\text{O})_2\{[\{\text{Mo}_6\text{Cl}_8\}\text{Cl}_6]@(\gamma\text{-CD})_2\} \cdot (\gamma\text{-CD}) \cdot 15\text{H}_2\text{O}$ (**24**) были получены из водно-спиртовых растворов. Соединения $\text{Na}_2\{[\{\text{Mo}_6\text{Br}_8\}\text{Cl}_6]@(\gamma\text{-CD})_2\} \cdot (\gamma\text{-CD}) \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (**25**), $\text{Na}_2\{[\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}\text{Cl}_6]@(\gamma\text{-CD})_2\} \cdot (\gamma\text{-CD}) \cdot 14\text{H}_2\text{O}$ (**26**), $\text{Na}_2\{[\{\text{W}_6\text{Br}_8\}\text{Cl}_6]@(\gamma\text{-CD})_2\} \cdot (\gamma\text{-CD}) \cdot 15\text{H}_2\text{O}$ (**27**) и $\text{Na}_2\{[\{\text{W}_6\text{I}_8\}\text{Cl}_6]@(\gamma\text{-CD})_2\} \cdot (\gamma\text{-CD}) \cdot 16\text{H}_2\text{O}$ (**28**) по данным PCA изотипны (пр. гр. $I422$) ранее описанным **9** и **10**, и имеют такую же организацию. Соединения $\text{Na}_2\{[\{\text{Mo}_6\text{Br}_8\}\text{Cl}_6]@(\gamma\text{-CD})_2\} \cdot 2\text{NaCl} \cdot 15\text{H}_2\text{O}$ (**29**), $\text{Na}_2\{[\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}\text{Cl}_6]@(\gamma\text{-CD})_2\} \cdot 2\text{NaCl} \cdot 11\text{H}_2\text{O}$ (**30**) и $\text{Na}_2\{[\{\text{W}_6\text{I}_8\}\text{Cl}_6]@(\gamma\text{-CD})_2\} \cdot 2\text{NaCl} \cdot 13\text{H}_2\text{O}$ (**31**) по данным PCA (пр. гр. $P2_1$) также содержат соединения включения $\{[\{\text{M}_6\text{X}_8\}\text{Cl}_6]@(\gamma\text{-CD})_2\}^{2-}$ как и в **25-28**, однако, расположение кластерного комплекса внутри CD

от описанного в данной работе соединения **10**. Как можно видеть, для трехкомпонентной системы наблюдается хорошее соответствие размеров, из-за чего происходит полное проникновение соединения включения в $\{\text{Mo}_{152}\}$. Более того, взаимодействие в растворе было изучено с помощью ^{77}Se ЯМР (Рис. 14). Так, при добавлении $\{\text{Mo}_{154}\}$ к раствору кластерного комплекса $\text{K}_4[\{\text{Re}_6\text{Se}_8\}(\text{CN})_6]$ в D_2O не наблюдается изменений сигнала. Однако, при добавлении к раствору двух эквивалентов CD появляется новый очень широкий сигнал, который относится к образованию трехкомпонентной системы. А при добавлении ещё двух эквивалентов процент трехкомпонентной системы увеличивается, что указывает на продолжение формирования такой

отличается (Рис. 15). С помощью ^1H ЯМР титрования было показано, что во всех случаях в водных растворах реализуется «замороженная» система. Важно отметить, что изменения в спектрах в присутствии всех комплексов останавливаются при достижении соотношения комплекс:CD = 1:0,5, что подтверждает образование соединения включения 1:2 в растворе.

Соединения включения демонстрируют типичные для комплексов молибдена и вольфрама люминесцентные свойства (τ до 200 мкс и Φ до 25%). Время жизни и квантовый выход чувствительны к кислороду воздуха, что говорит о тушении люминесценции комплексов с образованием синглетной формы кислорода. Данный факт был подтверждён спектрами эмиссии $^1\text{O}_2$ на ~ 1270 нм. Также, впервые, были продемонстрированы ОВ свойства комплексов молибдена и вольфрама в водном растворе: $E_{1/2}$ для $\text{Na}_2\{[\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}\text{Cl}_6]\text{@}(\gamma\text{-CD})_2\} \cdot 11\text{H}_2\text{O}$ и $\text{Na}_2\{[\{\text{W}_6\text{I}_8\}\text{Cl}_6]\text{@}(\gamma\text{-CD})_2\} \cdot 13\text{H}_2\text{O}$ составили 1,0 и 0,7 В относительно стандартного каломельного электрода, соответственно.

Важная часть данного исследования посвящена стабилизации (предотвращению замещения внешних лигандов, приводящего к образованию нерастворимых осадков) соединений молибдена и вольфрама в водных растворах. Для упрощения представления последующих результатов, введем следующие сокращения: $\text{Na}_2\{[\{\text{M}_6\text{X}_8\}\text{Cl}_6\} \cdot n\text{Me}_2\text{CO} = \text{Na-MX}$, $\text{Na}_2\{[\{\{\text{M}_6\text{X}_8\}\text{Cl}_6\}\text{@}(\gamma\text{-CD})_2\} \cdot n\text{H}_2\text{O} = \text{Na-MX-2CD}$ и $\text{Na}_2\{[\{\{\text{M}_6\text{X}_8\}\text{Cl}_6\}\text{@}(\gamma\text{-CD})_2\} \cdot \gamma\text{-CD} \cdot n\text{H}_2\text{O} = \text{Na-MX-3CD}$. Так, при растворении Na-MX в воде со временем раствор мутнеет и образуется нерастворимый осадок. Скорость выпадения осадка зависит как от M, так и от X. Замещение внешних Cl-лигандов на воду изучали с помощью ^{35}Cl ЯМР по увеличению содержания Cl^- ионов в растворе (Рис. 16), а также с помощью электронных спектров поглощения (ЭСП). Так, во всех случаях на воду замещается только два внешних лиганда с образованием нейтрального комплекса $[\{\text{M}_6\text{X}_8\}(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_4]$, что подтверждено с помощью элементного анализа. Процесс замещения лигандов описывается кинетикой псевдопервого порядка, что позволяет получить константы скорости реакции. Комплексы вольфрама обладают большей стабильностью, чем соединения молибдена, а комплексы с $\text{X} = \text{I}$ в кластерном ядре более стабильны, чем с Br. Отметим, что данные ЭСП хорошо дополняют данные ^{35}Cl ЯМР.

Добавление двух эквивалентов CD в первую очередь сильно увеличило время выпадения осадков. Так, константа реакции для Na-MoBr уменьшилась в 6 раз, для Na-MoI и Na-WBr в 30 раз, а для Na-WI не наблюдались изменения в спектрах поглощения и выпадения осадка в течение трех месяцев, что говорит о максимальной стабилизации комплекса в водном растворе.

Важно отметить, что для Na-MoI-2CD и Na-WBr-2CD конечная концентрация Cl^- в растворе не равняется двукратной концентрации исходного

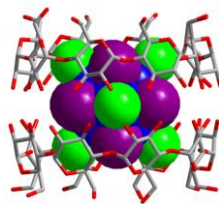


Рис. 15. Строение аниона $\{[\{\text{M}_6\text{X}_8\}\text{Cl}_6]\text{@}(\gamma\text{-CD})_2\}^{2-}$ в структурах 29-31.

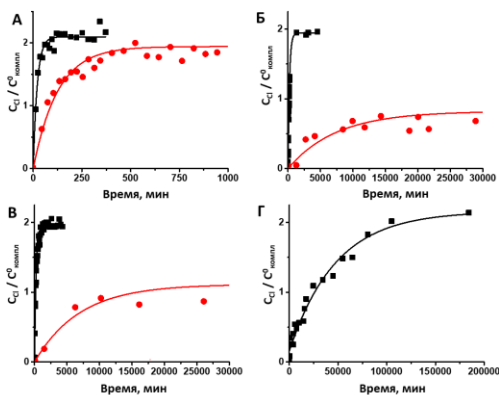


Рис. 16. Высвобождение Cl^- в раствор как функция C_{CD}/C_{CD}^0 от времени для $Na-MX$ (черный) и $Na-MX-2CD$ (серый). $MX = MoBr$ (А), MoI (Б), WBr (В), WI (Г).

лов свободного циклодекстрина, наблюдается значительное изменение сигналов отсоединения включения, в особенности протонов H_3 , что подтверждает образование других замещенных форм кластерного комплекса, которые иначе взаимодействуют с CD. Изменение интегралов сигналов протонов H_1 свободного и комплексного CD подчиняется кинетике псевдопервого порядка, а содержание свободного CD выходит на плато, не достигая значения в 100% и зависит от исследуемого комплекса. Результаты ЭСП коррелируют с данными 1H ЯМР-спектров, в частности, наблюдается одинаковый порядок кинетики реакции. Более того, % свободного циклодекстрина по данным ЯМР и % оставшегося соединения включения по данным ЭСП хорошо согласуются, т.е. уменьшение содержания комплекса соответствует увеличению содержания свободного CD, что указывает на описание одного и того же процесса, только с разных сторон. Таким образом, было показано, что циклодекстрин способствует стабилизации кластерных комплексов в растворе. Процессы замещения лигандов в соединениях включения близки к таковым для исходных комплексов, однако протекают гораздо медленнее. Более того, данные процессы не проходят полностью, и часть соединения включения остается в растворе длительное время.

Цитотоксичность соединений оценивали с помощью МТТ-теста на клетках линии HeLa (эпителиоидная карцинома шейки матки) и ИНФ (иммortalизованные человеческие фибробласты). В исследуемом диапазоне концентраций (до 625 мкМ) IC_{50} достичь не удалось. Соединения вольфрама в целом проявляют меньшую цитотоксичность, чем соединения молибдена. Токсичность соединений $Na-WX-2CD$ и $Na-WX-3CD$ незначительно зависит как от галогена в кластерном ядре, так и от количества циклодекстрина. С другой стороны, данные комплексы имеют разное влияние на разные культуры клеток: гибель

соединения. По-видимому, в данных системах образуются в основном частично замещенные формы $\{[M_6X_8](H_2O)Cl_5\}^-$, которые также могут взаимодействовать с CD.

Так, в спектрах 1H ЯМР со временем происходит уменьшение интенсивности сигналов соединений включения и появление новых сигналов, относящихся к свободному CD. Также важно отметить, что, помимо появления сигналов

30-40% клеток при максимальной концентрации в случае HeLa и 20-25% в случае ИФ, что указывает на относительную избирательность токсического эффекта именно против раковых клеток. Цитотоксичность соединений молибдена немного отличается. Токсичность соединений зависит от количества CD: чем его больше, тем меньше показатели, вне зависимости от внутреннего лиганда. По данным конфокальной микроскопии, только соединение Na-WI-2CD проникает в клетки линии ИФ и в основном локализуется в цитоплазме. Однако, более чувствительный метод – проточная цитометрия показал, что все кластерные комплексы проникают в клетки линии HeLa и только Na-WI-2CD проникает в ИФ. Во всех случаях, степень проникновения комплекса примерно одинаковая и составляет 35-42% для HeLa и 24% для ИФ. Такое различие в проникновении в разные клетки крайне важно для дальнейшего применения кластерных комплексов. С одной стороны, данные соединения перспективны с точки зрения фотодинамической терапии, поскольку проникают в раковые клетки и не проникают в здоровые, что указывает на избирательность, а также способны фотоиндуцировать генерацию синглетного кислорода. С другой стороны, они перспективны для компьютерной томографии и ангиографии, поскольку обладают рентгеноконтрастными свойствами (за счет тяжелых элементов в кластерном ядре) и не проникают в здоровые клетки, а значит, будут быстро выводиться из организма и обладать меньшей токсичностью.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Предложены методики и оптимизированы условия получения соединений включения октаэдрических кластерных комплексов молибдена и вольфрама $[\{M_6X_8\}Cl_6]^{2-}$ ($M = Mo, W; X = Cl, Br, I$) и рения $[\{Re_6Q_8\}L_6]^n$ ($Q = S, Se, Te; L = CN, H_2O$) с α -, β -, γ -циклодекстринами, а также их трехкомпонентных систем с полиоксометаллатами. Структурно охарактеризовано 31 соединение.
2. Показано, что соединения включения существуют как в твердом теле, так и в водном растворе. Образование таких соединений обусловлено двумя основными факторами – хаотропным эффектом кластерных ионов и соответствием размеров гостя (кластерный комплекс) и хозяина (циклодекстрин). Наиболее прочное связывание наблюдается для систем с γ -циклодекстрином ($K_{1:1}$ вплоть до $2,25 \cdot 10^5 M^{-1}$).
3. Выявлено, что при образовании соединений включения наблюдается значительное изменение физико-химических свойств кластерных комплексов. Так, например, в большинстве случаев происходит увеличение времен жизни и квантовых выходов люминесценции (вплоть до двух раз), а также в ЦВА наблюдается уменьшение потенциала окисления кластерного комплекса (Δ до 0,16 В).
4. Продемонстрировано, что с помощью циклодекстрина возможно комбинировать кластерные комплексы рения и полиоксометаллаты в трехкомпонентные супрамолекулярные ансамбли, а характер взаимодействия между компонентами зависит от силы взаимодействия каждого компонента с циклодекстрином.

5. Показано, что при растворении кластерных комплексов молибдена и вольфрама $\text{Na}_2\{[\text{M}_6\text{X}_8]\text{Cl}_6\}$ ($\text{M} = \text{Mo}, \text{W}; \text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) в воде происходит замещение двух хлоридных лигандов на H_2O с образованием нерастворимого соединения $[\{\text{M}_6\text{X}_8\}(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_4]$. Добавление γ -циклодекстрина замедляет замещение внешних лигандов и значительно стабилизирует кластерные комплексы в водных растворах. Наилучший эффект наблюдается для $\text{Na}_2\{[\{\text{W}_6\text{I}_8\}\text{Cl}_6]\text{@}(\gamma\text{-CD})_2\}$, водные растворы которого стабильны в течение трех месяцев.

6. Показано, что соединения включения кластерных комплексов молибдена и вольфрама с γ -циклодекстрином обладают самыми низкими показателями цитотоксичности ($\text{IC}_{50} > 625 \text{ мкМ}$) среди известных водорастворимых кластерных соединений молибдена и вольфрама. Данные соединения проникают в раковые клетки (HeLa) и локализуются в цитоплазме, в то время как проникновение в здоровые клетки (IHF) не обнаружено.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Abramov P.A., Ivanov A.A., Shestopalov M.A., Moussawi M.A., Cadot E., Floquet S., Haouas M., Sokolov M.N. // *J. Clust. Sci.* – 2018. – V. 29, N. 1. – P. 9-13.
2. Ivanov A.A., Falaise C., Abramov P.A., Shestopalov M.A., Kirakci K., Lang K., Moussawi M.A., Sokolov M.N., Naumov N.G., Floquet S., Landy D., Haouas M., Brylev K.A., Mironov Y.V., Molard Y., Cordier S., Cadot E. // *Chem. Eur. J.* – 2018. – V. 24, N. 51. – P. 13467-13478.
3. Falaise C., Ivanov A., Haouas M., Cadot E. Elaboration of supramolecular tandems built from $\{\text{Re}_6\}$ clusters and polyoxometalates // *Journées de Chimie de Coordination*, 8-9 February 2018, Brest. – P. 10.
4. Ivanov A.A., Falaise C., Haouas M., Abramov P.A., Shestopalov M.A., Mironov Y.V., Cadot E. Octahedral rhenium clusters and cyclodextrins: from host-guest interactions to possible applications // *CLUSPOM 2018*, 4-8 June 2018, Gif-sur-Yvette. – O. 10.
5. Falaise C., Ivanov A.A., Amela-Cortes M., Molard Y., Haouas M., Marrot J., Shestopalov M.A., Cordier S., Cadot E. Designing supramolecular hybrid materials constructed from host-guest inclusion complexes $\text{M}_6\text{L}_8\text{L}'_6\text{@CD}_2$ with $\text{M} = \text{Mo}$, or W // *International workshop on transition metal clusters (IWTMC-VI)*, 5-7 September 2018, Tübingen. – P. 81-82.
6. Haouas M., Falaise C., Ivanov A.A., Shestopalov M.A., Cordier S., Cadot E. Supramolecular assemblies of polyoxometalates and metal clusters with cyclodextrins: from inclusion complexes to composite materials // *International workshop on transition metal clusters (IWTMC-VI)*, 5-7 September 2018, Tübingen. – P. 83-84.
7. Ivanov A.A., Falaise C., Haouas M., Mironov Y.V., Cadot E. Supramolecular host-guest recognition of Re_6 clusters with cyclodextrins: size-matching and chiroptropic effect // *Journées de Chimie de Coordination de la SCF*, 31 January-1 February 2019, Montpellier. – CO. 13.
8. Frolova T.S., Alekseev A.Y., Ivanov A.A., Falaise C., Cadot E., Shestopalov M.A. Cytotoxic activity of octahedral molybdenum clusters with cyclodextrin and their

intracellular distribution // XXVII. International Conference on Coordination and Bioinorganic Chemistry, 2-7 June, Smolenice. P. 39.

Благодарности

Автор выражает искреннюю благодарность научным руководителям Dr. Prof. Cadot Emmanuel и д.х.н. Миронову Юрию Владимировичу за помощь в постановке цели и задач при выполнении работы и обсуждении полученных результатов и за консультации по всем вопросам касательно проведенной работы, Центру коллективного пользования ИИХ СО РАН за проведение экспериментов по характеристике кластерных комплексов и соединений включения на их основе. Коллегам из ИИХ СО РАН: к.х.н. Абрамову Павлу Александровичу за проведение рентгеноструктурного анализа, к.х.н. Зубаревой Анне Петровне за проведение CHN анализа, д.х.н. Брылеву Константину Александровичу за проведение исследований люминесцентных свойств, аспиранту Евтушок Дарье Владимировне за помощь в освоении методик получения кластерных комплексов вольфрама и в их реализации, аспиранту Новожилову Игорю Владимировичу за предоставление результатов исследования окислительно-восстановительных свойств галогенидных кластерных комплексов вольфрама. Dr. Prof. Lang Kamil и Dr. Kirakci Kaplan (IC CAS, Леж, Чехия) за изучение люминесцентных свойств кластерных комплексов рения с циклодекстринами. Dr. Molard Yann и Dr. Cordier Stéphane (ISCR, Ренн, Франция) за помощь в изучении люминесцентных свойств соединений молибдена и вольфрама и консультации по всем вопросам касательно проведенной работы. Dr. Landy David (UCEIV EA, Дюнжерк, Франция) за проведение изотермического калориметрического титрования. Dr. Chagnenet Pascale и Laouer Kevin (LOB EP IPP, Палезо, Франция) за исследование кругового дихроизма. Dr. Leclerc Natalie (ILV UVSQ, Версаль, Франция) за проведение термогравиметрического анализа и помощь в получении полиоксометаллатов. Damond Aurélie (ILV UVSQ, Версаль, Франция) за проведение масс-спектрометрических экспериментов. Dr. Floquet Sébastien (ILV UVSQ, Версаль, Франция) за помощь в решении административных вопросов и консультации по работе. К.б.н. Фроловой Татьяне Сергеевне (ИЦиГ СО РАН), к.б.н. Коваль Ольге Александровне (ИХБФМ СО РАН) и аспиранту Позмоговой Татьяне Николаевне (НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН) за проведение биологических исследований. Огромная благодарность Dr. Naouas Mohamed (ILV UVSQ, Версаль, Франция) за помощь в проведении ЯМР-экспериментов, обсуждении и обработке полученных данных. Отдельная благодарность Dr. Falaise Clément (ILV UVSQ, Версаль, Франция) и к.х.н. Шестопалову Михаилу Александровичу за неоценимую помощь в освоении многих методов, в обсуждении результатов и поддержке на всех этапах выполнения работы.

ИВАНОВ Антон Андреевич

**ОКТАЭДРИЧЕСКИЕ МЕТАЛЛОКЛАСТЕРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ
С ЦИКЛОДЕКСТРИНАМИ – ОТ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ДО
КОМБИНИРОВАНИЯ С ПОЛИОКСОМЕТАЛЛАТАМИ**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук
Изд. лиц. ИД № 04060 от 20.02.2001.

Подписано к печати и в свет 25.09.2019.

Формат 60×84/16. Бумага № 1. Гарнитура “Times New Roman”

Печать оперативная. Печ. л. 1,2. Уч.-изд. л. 1,1. Тираж 120. Заказ № 188
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН
Просп. Акад. Лаврентьева, 3, Новосибирск, 630090