

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук

д.х.н., профессор РАН  К.А. Брылев

« 02 »  2024 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

семинара Отдела химии координационных, кластерных и супрамолекулярных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук

Диссертация Гассан Алены Дмитриевны на тему «Синтез и свойства октаэдрических халькогенидных кластерных комплексов молибдена и вольфрама с лигандами фосфинового ряда» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.1. Неорганическая химия выполнена в Лаборатории биоактивных неорганических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук (ИНХ СО РАН). В период подготовки диссертации с сентября 2022 г. по настоящее время Гассан Алена Дмитриевна обучается в очной аспирантуре ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», с ноября 2022 г. по настоящее время работает младшим научным сотрудником в Лаборатории биоактивных неорганических соединений ИНХ СО РАН. В 2022 г. окончил ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» по специальности 04.04.01 «Химия».

Справка о сданных кандидатских экзаменах выдана ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» 27 июня 2024 года.

Научный руководитель – кандидат химических наук, старший научный сотрудник Лаборатории биоактивных неорганических соединений ИНХ СО РАН Иванов Антон Андреевич.

На семинаре отдела присутствовали: 41 сотрудник отдела, в том числе 6 докторов наук членов диссертационного совета 24.1.086.01 (д.х.н., профессор РАН Брылев К.А., д.х.н., доцент Костин Г.А., д.х.н. Конченко С.Н., д.х.н., доцент Потапов А.С., д.х.н., профессор РАН Соколов М.Н., д.х.н., чл-к. РАН Федин В.П.), 2 доктора наук (д.х.н., профессор Лавренова Л.Г., д.х.н. Шестопалов М.А.) и 24 кандидатов наук (к.х.н. Бардин В.А., к.х.н. Баранов А.Ю., к.х.н. Галиев Р.Р., к.х.н. Виноградова К.А., к.х.н. Евтушок Д.В., к.х.н. Иванов А.А., к.х.н. Иванова М.Н., к.х.н. Коновалов Д.И., к.х.н. Кальный Д.Б., к.х.н. Коковкин В.В., к.х.н. Коваленко К.А., к.х.н. Лаппи Т.И., к.х.н. Лысова А.А., к.х.н. Коренев С.В., к.х.н. Макотченко Е.В., к.х.н. Поповецкий П.С., к.х.н. Пушкаревский Н.А., к.х.н. Пронин А.С., к.х.н. Пронина Е.В., к.х.н. Петров П.А., к.х.н. Садыков Е.К., к.х.н. Савков Б.Ю., к.х.н. Самсоненко Д.Г., к.х.н. Уланчиков А.А.).

Слушали: доклад соискателя Гассан Алены Дмитриевны по диссертационной работе «Синтез и свойства октаэдрических халькогенидных кластерных комплексов молибдена и вольфрама с лигандами фосфинового ряда».

Рецензент – доктор химических наук, доцент, главный научный сотрудник Лаборатории химии редких платиновых металлов ИНХ СО РАН Костин Геннадий Александрович.

Вопросы задавали: д.х.н. **Федин В.П.** (Во что превращаются соединения при уменьшении поглощения на ЭСП? Чем обусловлено использование смеси теллурида и дителлурида калия? Как объясняются химические сдвиги на спектрах ЯМР в зависимости от размера и веса металла?); д.х.н. **Костин Г.А.** (К чему относятся примесные сигналы на ЯМР спектре теллуридного комплекса? К чему относятся дополнительные сигналы на ЯМР спектре продукта гидролиза? Почему фосфор не окисляется в реакции гидролиза? Можно ли получить окисленные или восстановленные на один электрон кластерные комплексы? Есть ли такие примеры и насколько они устойчивы к действию окружающей среды?); к.х.н. **Коковкин В.В.** (На каких электродах снимали вольтамперограммы и чем обусловлен их выбор?); д.х.н. **Потапов А.С.** (Почему происходит закисление водного раствора? Почему для комплексов вольфрама такого не наблюдается? Чем обусловлено различие в поведении комплексов разных металлов? Как объясняется осаждение кластера в первоначальной форме спустя время?); к.х.н. **Кальный Д.Б.** (Как выбраны температура и время синтезов? Что будет при варьировании условий проведения реакций? При каких скоростях развертки записывались вольтамперограммы? Пробовали ли значительно меньшие скорости развертки?).

По результатам рассмотрения диссертационной работы «Синтез и свойства октаэдрических халькогенидных кластерных комплексов молибдена и вольфрама с лигандами фосфинового ряда» принято следующее заключение:

Диссертационная работа Гассан Алены Дмитриевны выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук (ИНХ СО РАН) в период с 2022 по 2024 гг. 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». Кроме того, работа была поддержана грантом РФФИ № 19-73-20109 (руководитель д.х.н. Шестопапов М.А.).

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. Непосредственно диссертантом проведены синтезы всех указанных в экспериментальной части соединений, получены монокристаллы, пригодные для рентгеноструктурного анализа. Электрохимические исследования и интерпретация результатов проводились совместно с к.х.н. А. А. Ивановым, запись спектров ЯМР и их анализ проводились совместно с к.х.н. доцентом И. В. Ельцовым. Рентгеноструктурный анализ проведен к.х.н. Н. В. Куратьевой и операторами МК ЦКП ИНХ СО РАН к.х.н. Т. С. Сухих и к.х.н. В. Н. Юдиным (обработка результатов – д.х.н. М. А. Шестопапов и к.х.н. А. А. Иванов), масс-спектрометрические исследования проведены к.ф.-м.н. В. В. Яньшолем, биологические эксперименты проведены к.б.н. Т. Н. Позмоговой. Подготовка статей и тезисов докладов осуществлялась совместно с научным руководителем и соавторами работ.

Актуальность темы исследования. Одним из актуальных направлений исследований в области медицины является модернизация существующих лекарственных средств с целью повышения эффективности, минимизации побочных процессов, получения комбинированных эффектов и т.д. Основными рентгеноконтрастными препаратами, используемыми на данный момент, являются органические соединения иода с ароматическими системами. Однако применение производных 1,3,5-трийодбензола – наиболее распространенных

рентгеноконтрастных агентов – влечет за собой ряд побочных реакций, в числе которых проблемы с сердечно-сосудистой системой, анафилактические реакции, а также риск развития контраст-индуцированной нефропатии.

Относительно новым направлением развития рентгеноконтрастных агентов предлагается использование соединений тяжелых металлов (цезий, серебро, висмут и др.). Использование кластерных соединений в этом ключе видится особенно перспективным ввиду локального скопления тяжелых элементов, что может позволить в несколько раз уменьшить концентрацию препаратов. Важно отметить, что предлагаемые вещества должны обладать высокой водорастворимостью и стабильностью (в том числе гидролитической) в растворах при физиологических рН, низкой токсичностью и способностью быстро выводиться из организма, не накапливаясь в тканях и органах. Однако с этой стороны данная область химии еще развита недостаточно, несмотря на разнообразие кластерных комплексов, описанных в литературе в настоящее время. Наиболее перспективными для описанной области по совокупности факторов (простота синтеза, варьируемость внешнелигандного окружения, физико-химические свойства) на данный момент считаются кластерные комплексы рения. Для таких соединений с фосфиновыми лигандами показана высокая биосовместимость благодаря наличию концевых функциональных групп, низкая токсичность соединений и устойчивость к физиологическим условиям из-за прочной связи Re-P.

Однако немаловажным вопросом в любое время развития технологических процессов остается сокращение производственных затрат. В связи с чем в настоящей работе предлагается перейти к значительно более выгодной с экономической точки зрения альтернативе рения – молибдену и вольфраму, для целенаправленного получения аналогичных соединений с лигандами фосфинового ряда, способными обеспечить водорастворимость.

Стоит отметить, что химия халькогенидных октаэдрических кластеров вольфрама и молибдена на данный момент изучена очень ограничено. Таким образом, с одной стороны, исследования по получению новых соединений данного класса полезны для фундаментальной науки, с другой стороны, изучение различных свойств и поведения в водных средах и в физиологических условиях таких веществ представляют интерес с точки зрения возможных биомедицинских применений.

Научная новизна. В представленной работе предложены методы синтеза новых октаэдрических кластерных комплексов с кластерными ядрами $\{M_6Q_8\}^0$ ($M = Mo, W; Q = S, Se, Te$) и лигандами фосфинового ряда. Проведена модификация *трис*(2-цианоэтил)фосфина, вследствие чего синтезирован новый органический лиганд – *трис*(2-карбамидоэтил)фосфин. В результате чего получены 14 новых кластерных комплексов и 4 новых фосфиновых производных, а для 11 соединений установлена кристаллическая структура с помощью рентгеноструктурного анализа. Установлено, что кластеры с 3-(дифенилфосфин)пропионовой кислотой могут обратимо депротонироваться с образованием ионных комплексов. Получены первые для такого класса соединений нейтрально заряженные комплексы, способные растворяться в воде. Для ряда нейтральных соединений исследованы окислительно-восстановительные свойства методом циклической вольтамперометрии. Для водорастворимых соединений показана возможность восстановления МТТ-реактанта, исследована стабильность в воде и питательной среде. Для устойчивых в физиологических условиях комплексов изучена цитотоксичность на клетках линии Нер-2 методом двойного окрашивания.

Результаты настоящей работы не только вносят существенный вклад в фундаментальные знания в области химии халькогенидных кластерных комплексов, но и представляют ценность для дальнейшего развития возможностей практического применения таких соединений в областях биологии и медицины.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные в рамках данной работы результаты значительно расширяют класс октаэдрических кластерных комплексов молибдена и вольфрама, а также представляют собой фундаментальные знания о строении, окислительно-восстановительных свойствах, устойчивости в водных средах и

цитотоксичности полученных соединений. Показано изменение электронной структуры органической молекулы при координации к кластерному ядру, приводящее к инертности концевых функциональных групп. Выявлены закономерности изменения показателей токсичности от используемого халькогена в кластерном ядре. Показана возможность концентрационно-зависимой инициации апоптоза и получены одни из наименее токсичных кластерных комплексов, что позволяет говорить о перспективности исследований данных соединений в качестве рентгеноконтрастных агентов.

Методология и методы диссертационного исследования. Методология исследования включает в себя разработку и оптимизацию синтетических подходов к получению новых кластерных комплексов молибдена и вольфрама, выделение их в виде индивидуальных соединений, получение монокристаллов, изучение состава и строения, изучение окислительно-восстановительных свойств и поведения в растворе. Для характеристики полученных соединений использован набор физико-химических методов анализа: элементный анализ (СНН/С), энергодисперсионная рентгеновская спектроскопия, инфракрасная спектроскопия, рентгеноструктурный анализ, спектроскопия ядерного магнитного резонанса, масс-спектрометрия высокого разрешения с электроспрей-ионизацией. Поведение соединений в водных растворах изучалось с помощью спектроскопии ЯМР и электронных спектров поглощения в ультрафиолетовой и видимой областях. Окислительно-восстановительные свойства исследовались методом циклической вольтамперометрии в растворах диметилсульфоксида. Оценка цитотоксичности проводилась на раковых клетках линии Нер-2 с использованием метода двойного окрашивания. Для количественной оценки соотношения живой, ранней апоптотической, поздней апоптотической и мертвой клеточных популяций использовалась проточная цитометрия.

Положения, выносимые на защиту:

- методы синтеза октаэдрических халькогенидных кластерных комплексов молибдена и вольфрама с лигандами фосфинового ряда;
- результаты исследования полученных соединений набором физико-химических методов, включая рентгеноструктурный анализ, спектроскопию ЯМР и др.;
- результаты изучения окислительно-восстановительных свойств полученных соединений;
- результаты изучения реакционной способности, растворимости и стабильности в водных средах полученных комплексов;
- результаты изучения цитотоксичности на раковых клетках для комплексов с 3-(дифенилфосфин)пропионовой кислотой и *трис*(2-карбаминоэтил)фосфином в качестве внешних лигандов.

Степень достоверности результатов исследований. Достоверность представленных результатов основывается на высоком методическом уровне проведения работы, проведении перекрестных анализов и согласованности их экспериментальных данных. Корректность полученных результатов подтверждается их воспроизводимостью. О признании значимости основных результатов работы мировым научным сообществом говорит наличие публикаций в рецензируемых журналах высокого уровня и высокая оценка на различных конференциях.

Соответствие специальности 1.4.1. Неорганическая химия. Диссертационная работа соответствует следующим пунктам паспорта специальности: 1. Фундаментальные основы получения объектов исследования неорганической химии; 2. Дизайн и синтез новых неорганических соединений и особо чистых веществ с заданными свойствами; 3. Химическая связь и строение неорганических соединений; 5. Взаимосвязь между составом, строением и свойствами неорганических соединений. Неорганические наноструктурированные материалы; 7. Процессы комплексообразования и реакционная способность координационных соединений, реакции координированных лигандов.

Полнота опубликования результатов

Результаты работы опубликованы в виде 4 статей в международных журналах, индексируемых в международных системах научного цитирования Web of Science и Scopus. По теме диссертационной работы в материалах российских и международных конференций опубликованы тезисы 8 докладов.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях в рецензируемых изданиях:

1. Gassan A.D., Ivanov A.A., Eltsov I.V., Kuratieva N.V., Shestopalov M.A. Neutral Chalcogenide Tungsten Cluster with Tris(2-Cyanoethyl)phosphine // *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2020, Vol. 2020, № 30, 2896-2899.
2. Gassan A.D., Ivanov A.A., Pozmogova T.N., Eltsov I.V., Kuratieva N.V., Mironov Y.V., Shestopalov M.A. Water-Soluble Chalcogenide W_6 -Clusters: On the Way to Biomedical Applications // *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, Vol. 23, № 15, 8734.
3. Novikova E.D., Gassan A.D., Ivanov A.A., Vorotnikov Y.A., Shestopalov M.A. Neutral Mo_6Q_8 -clusters with terminal phosphane ligands-a route to water-soluble molecular units of Chevrel phases // *New J. of Chem.*, 2022., Vol. 46, № 5, 2218.
4. Gassan A.D., Pozmogova T.N., Eltsov I.V., Ivanov A.A., Shestopalov M.A. Water-soluble neutral octahedral chalcogenide tungsten and molybdenum $\{M_6Q_8\}$ clusters with $P(C_2H_4CONH_2)_3$ ligand // *J. of Inorg. Biochem.*, 2025., Vol. 262, 112768.

Материалы диссертационной работы представлены на конференциях:

1. А.Д. Гассан, Октаэдрические халькогенидные кластерные комплексы вольфрама с Р-донорными лигандами // 58-ая Международная научная студенческая конференция «МНСК-2020», Новосибирск, 10-17 апреля 2020, с. 59
2. А.Д. Гассан, А.А. Иванов, М.А. Шестопалов, Октаэдрические металлокластерные комплексы как агенты для рентгеновской диагностики // XVII Международная конференция «Спектроскопия координационных соединений», Туапсе, 10-13 сентября 2020, с. 25
3. А.Д. Гассан, Октаэдрические кластерные комплексы вольфрама с Р-донорными лигандами // XXVII Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2020», Москва, 10-27 ноября 2020, с. 559
4. А.Д. Гассан, Новые халькогенидные кластерные комплексы вольфрама с Р-донорными лигандами // 59-ая Международная научная студенческая конференция «МНСК-2021», Новосибирск, 12-23 апреля 2021, с. 55
5. А.Д. Гассан, А.А. Иванов, М.А. Шестопалов, Октаэдрические комплексы вольфрама с Р-донорными лигандами // XVIII Международная Чугаевская конференция по координационной химии, Туапсе, 3-8 октября 2021, с. 164
6. Ю.А. Воротников, Д.И. Коновалов, А.Д. Гассан, А.А. Иванов, М.А. Шестопалов, Новые октаэдрические халькогенидные кластерные комплексы рения и молибдена // XIII Международная научно-инновационная молодежная конференция, Тамбов, 11-12 ноября 2021, с. 58-61
7. А.Д. Гассан, А.А. Иванов, М.А. Шестопалов, Водорастворимые октаэдрические халькогенидные кластерные комплексы вольфрама // IX Всероссийская конференция по химии полиядерных соединений и кластеров «Кластер-2022», Нижний Новгород, 4-7 октября 2022, с. 98
8. М.А. Шестопалов, А.Д. Гассан, А.В. Конькова, Ю.В. Савина, А.А. Иванов, Новые результаты в химии халькогенидных кластерных комплексов молибдена и вольфрама // IX Всероссийская конференция по химии полиядерных соединений и кластеров «Кластер-2022», Нижний Новгород, 4-7 октября 2022, с. 35

Ценность научных работ соискателя ученой степени заключается в том, что в них представлены результаты комплексного исследования, посвященного получению октаэдрических халькогенидных кластерных комплексов молибдена и вольфрама и изучению их окислительно-восстановительных и биологических свойств.

Соавторы публикаций не возражают против использования материалов перечисленных работ в диссертации Гассан Алены Дмитриевны. Опубликованные работы полностью отражают содержание диссертационной работы.

Решение о рекомендации работы к защите

Автор диссертации Гассан Алена Дмитриевна является сложившимся исследователем, хорошо ориентируется в научной литературе в области и владеет навыками экспериментальной работы. Гассан Алена Дмитриевна способна формулировать и планировать задачи исследования, связанные с синтезом, характеризацией и исследованием свойств кластерных комплексов молибдена и вольфрама, обладает высокой самостоятельностью, работоспособностью и ответственностью в проведении исследований. Научные положения и выводы диссертационной работы, выполненной Гассан Аленой Дмитриевной, не вызывают сомнения. Диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.1. Неорганическая химия.

В обсуждении работы выступили: научный руководитель к.х.н. Иванов А.А., рецензент д.х.н. Костин Г.А., д.х.н., профессор Лавренова Л.Г., к.х.н. Кальный Д.Б., к.х.н. Пушкарёвский Н.А., д.х.н., чл-к. РАН В. П. Федин В.П.

В ходе обсуждения было отмечено, что диссертационная работа Гассан Алены Дмитриевны является завершённым исследованием, выполненном на высоком современном экспериментальном и теоретическом уровне. Работа посвящена получению и характеристике новых октаэдрических халькогенидных кластерных комплексов молибдена и вольфрама с различными фосфиновыми лигандами, изучению окислительно-восстановительных и биологических свойств.

Работа отвечает требованиям п. 9–14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемых ВАК РФ к кандидатским диссертациям.

ПОСТАНОВИЛИ: диссертация «Синтез и свойства октаэдрических халькогенидных кластерных комплексов молибдена и вольфрама с лигандами фосфинового ряда» ГАССАН АЛЕНА ДМИТРИЕВНЫ рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.1. Неорганическая химия.

Заключение принято на заседании отдела химии координационных, кластерных и супрамолекулярных соединений ИНХ СО РАН. Присутствовало на заседании 41 человек. Результаты голосования «за» – 41 чел., «против» – нет, «воздержавшиеся» – нет, протокол № 312 от 28 июня 2024 г.

Председатель семинара

зав. отделом химии координационных, кластерных
и супрамолекулярных соединений
д.х.н., чл-к. РАН

Секретарь семинара

с.н.с. лаборатории химии комплексных соединений
к.х.н.



Владимир Петрович Федин



Евгения Васильевна Макотченко