На правах рукописи

ГАССАН Алена Дмитриевна

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ОКТАЭДРИЧЕСКИХ ХАЛЬКОГЕНИДНЫХ КЛАСТЕРНЫХ КОМПЛЕКСОВ МОЛИБДЕНА И ВОЛЬФРАМА С ЛИГАНДАМИ ФОСФИНОВОГО РЯДА

1.4.1. Неорганическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Новосибирск – 2024

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

Научный руководитель:

кандидат химических наук
Иванов Антон Андреевич

Официальные оппоненты:
доктор химических наук, член-корреспондент РАН
Шевельков Андрей Владимирович
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,
заведующий кафедрой неорганической химии

кандидат химических наук
Фокин Сергей Викторович
ФГБУН Институт «Международный томографический центр» СО РАН,
г. Новосибирск, старший научный сотрудник

Ведущая организация
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук, г. Москва

Защита состоится «12» февраля 2025 г. в 10:00
на заседании диссертационного совета 24.1.086.01 на базе ИНХ СО РАН
по адресу: просп. Академика Лаврентьева, 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 «24» декабря 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук, доцент

А.С. Потапов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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-трииодбензола – 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 pH, 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.

Степень разработанности темы исследования

Октаэдрические халькогенидные кластерные комплексы молибдена и вольфрама известны с середины XX века и привлекают внимание, в первую очередь, благодаря сверхпроводящим свойствам фаз Шевреля. Подавляющее большинство работ направлено на получение кластерных комплексов с новыми внешними лигандами, которые являются хорошей уходящей группой для последующих реакций удаления лигандов и получения полимерных структур. В связи с чем целенаправленный поиск водорастворимых соединений такого строения в литературе не представлен.

В настоящий момент основным синтетическим подходом является одновременное замещение в галогенидных кластерных комплексах внутренних и внешних лигандов на халькоген и, как правило, 4-*трет*-бутилпиридин (TBP). Такие комплексы впоследствии вводят в реакции лигандного обмена в избытке пролиганда для получения новых соединений. Более того, в ряде работ показано, что P-донорные органические молекулы прочнее связываются с кластерным ядром, чем N-донорные лиганды.

До начала данной работы класс таких веществ был представлен небольшим количеством примеров (примерно 35 соединений для вольфрама и 20 для молибдена), среди которых водорастворимостью обладают только комплексы с цианидными внешними лигандами. Кроме того, известно лишь несколько примеров таких комплексов, где внешние лиганды содержат различные функциональные группы, которые были бы способны придать водорастворимость полученным соединениям, однако такая возможность не была исследована.

Целью настоящей работы является синтез новых октаэдрических халькогенидных кластерных комплексов молибдена и вольфрама с лигандами фосфинового ряда, содержащими функциональные концевые группы, характеризация полученных соединений в твердом теле и в растворе, а также изучение их свойств, включая биологические.

Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи**:

- разработка синтетических методик для одностадийного получения целевых комплексов;
- синтез новых халькогенидных кластерных комплексов молибдена и вольфрама с фосфиновыми производными: *трис*(2-цианоэтил)фосфин, 3-(дифенилфосфин)пропионовая кислота и *трис*(2-карбамидоэтил)фосфин;
- подробная характеризация полученных соединений с помощью аналитических и спектроскопических методов анализа;
- изучение окислительно-восстановительных свойств полученных веществ методом циклической вольтамперометрии;

- изучение стабильности кластеров в водных растворах и исследование биологических свойств.

Научная новизна работы

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 карбоксильные группы в кластерах 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-реагента, исследована стабильность в воде и питательной среде. Для устойчивых в физиологических условиях комплексов изучена цитотоксичность на клетках линии Hep-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

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.

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 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 характеризации полученных соединений использован набор физико-химических методов анализа: элементный анализ (CHN/S), 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 Hep-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-карбамидоэтил)фосфином в качестве внешних лигандов.

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. Шестопалов и к.х.н. А. А. Иванов), масс-спектрометрические исследования проведены к.ф.-м.н. В. В. Яньшоле, биологические эксперименты проведены к.б.н. Т. Н. Позмоговой. Подготовка статей и тезисов докладов осуществлялась совместно с научным руководителем и соавторами работ.

Апробация результатов

Основные результаты работы представлены на конференциях международного уровня: XXVII Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2020» (Москва, 2020), 59-ая Международная научная студенческая конференция «МНСК-2021» (Новосибирск, 2021), XVIII Международная Чугаевская конференция по координационной химии (Туапсе, 2021), IX Всероссийская конференция по химии полиядерных соединений и кластеров «Кластер-2022» (Нижний Новгород, 2022).

Публикации

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 российский и международных конференций опубликованы тезисы 8 докладов.

Степень достоверности результатов

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.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 163 страницах, основной текст работы содержит 65 рисунков и 8 таблиц. Работа состоит из введения, обзора литературы,

экспериментальной части, описания полученных результатов и их обсуждения, заключения, выводов, списка цитируемой литературы (174 наименования) и приложений на 29 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». Кроме того, работа выполнена в рамках проекта РНФ (19-73-20109).

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.

В ***первой главе*** диссертации представлен обзор литературы, посвященный октаэдрическим кластерным комплексам металлов VI и VII групп, содержащим халькогенидные внутренние лиганды. Изложено последовательное развитие химии таких соединений, начиная от комплексов со смешанными внутренними лигандами (галогены и халькогены), в том числе полимерного строения, заканчивая молекулярными халькогенидными кластерами. Представлены методы получения нольмерных комплексов путем снижения размерности полимерных халькогенидных структур, а также разобраны способы замещения внутренних галогенидных лигандов на атомы халькогенов в комплексах молекулярного строения. На примерах некоторых кластеров показаны основные направления реакционной способности данных соединений, такие как полное или частичное замещение внешних лигандов, в том числе образование кластерных димеров, и химическое окисление/восстановление комплексов.

Отдельная часть обзора литературы посвящена исследованиям кластеров рения в контексте применения в биологии и медицине. Показано, что в зависимости от внутреннего и внешнего лигандного окружения данный класс соединений может проявлять различные свойства, позволяющие рассматривать такие соединения в качестве перспективных агентов для биомедицинских применений, в том числе для таргетной доставки лекарств, биовизуализации, получения рентгеноконтрастных сред, а также для противораковой терапии. В то же время для комплексов молибдена и вольфрама такие исследования не проводились, а из свойств изучалось, в первую очередь, окислительно-восстановительное поведение.

Суммируя первую главу, можно сделать вывод о том, что октаэдрические халькогенидные кластерные комплексы молибдена и вольфрама значительно менее изучены по сравнению со своими рениевыми аналогами. Тогда как на последних показана не только возможная реакционная способность, но и возможные перспективные направления применения таких соединений, разработка химии кластеров молибдена и вольфрама находится на стадии расширения данного класса и к настоящему времени мало акцентирует внимание на вероятных областях применения. Однако имеющиеся на данный момент знания позволяют заключить, что варьирование внешних и внутренних лигандов может привести к потенциально полезным свойствам, например, в биомедицинской отрасли, как это было показано для кластеров рения. Ввиду образования нейтральных комплексов с ядрами $\{M_6Q_8\}$ (M = Mo, W; Q = S, Se, Te), такие комплексы должны обладать низкой клеточной токсичностью, что в совокупности с наличием тяжелых атомов может сделать данный класс соединений новым перспективным объектом исследований с точки зрения рентгеноконтрастных агентов.

Таким образом, целью данной работы является не только дополнение класса халькогенидных комплексов молибдена и вольфрама новыми соединениями, но и целенаправленный поиск водорастворимых кластеров, обладающих хорошей стабильностью в условиях, близких к физиологическим, и низкой цитотоксичностью

Во ***второй главе*** приведен перечень применяемых в работе оборудования и реактивов, изложены методы получения и характеризации новых октаэдрических халькогенидных кластерных комплексов молибдена и вольфрама. Также представлены детали проведения биологических исследований, таких как метод двойного окрашивания и проточная цитометрия.

Третья глава посвящена полученным результатам и их обсуждению. Глава разделена на четыре части. В первой части обсуждается подбор синтетической методики на основе литературных данных и получение комплекса с *трис*(2-цианоэтил)фосфином, его характеризация и свойства. Во второй части обсуждаются комплексы с 3-(дифенилфосфин)пропионовой кислотой, в том числе изучение различных биологических свойств. Третья часть посвящена подбору метода получения *трис*(2-карбамидоэтил)фосфина и его производных, а в четвертой части обсуждаются комплексы с данным лигандом, в том числе исследования их цитотоксичности.

Подбор синтетической методики и получение $[\{W_6S_8\}(P(C_2H_4CN)_3)_6]$

Несмотря на то, что подавляющее большинство комплексов с кластерным ядром $\{W_6S_8\}$ получено в реакциях лигандного обмена, в настоящей работе предпринята попытка прямого синтеза целевого соединения из исходного хлоридного кластера $(TBA)_2[\{W_6Cl_8\}Cl_6]$. Первым используемым лигандом в данной работе стал *трис*(2-цианоэтил)фосфин.

Таким образом, взятый за основу метод получения комплекса с 4-трет-бутилпиридином, описанный в 1999 году, апробирован для синтеза целевого соединения – $[\{W_6S_8\}(P(C_2H_4CN)_3)_6]$ (**WSP^{CN}**). Согласно литературным данным реакция проводится в ДМФА в инертной атмосфере при 90˚C в течение четырех дней с использованием $(TBA)_2[\{W_6Cl_8\}Cl_6]$, KHS, ^{t}BuOK и выбранного лиганда в мольном соотношении 1:8:4:12. Однако воспроизведение такого синтеза с использованием $P(C_2H_4CN)_3$ приводило к неполному замещению внутренних и внешних лигандов согласно элементному анализу. В связи с чем первым шагом в данной работе стал подбор оптимальных синтетических условий для получения целевого кластерного комплекса с выбранным лигандом. Опираясь на результаты проведенных экспериментов, можно заключить, что найденное соотношение реагентов в реакции, а именно 1:16:8:20 ($\{W_6Cl_8\}$:NaHS:^{t}BuOK:L) является оптимальным с точки зрения получения целевого продукта с наибольшим возможным выходом реакции (54%). Таким образом, дальнейшие исследования в настоящей работе строились на основе данного синтетического подхода.

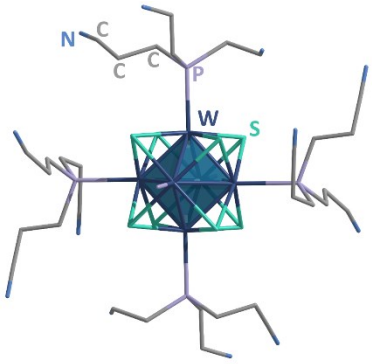

Рис. 1. Структура комплекса $[\{W_6S_8\}(P(C_2H_4CN)_3)_6]$.

Состав и строение полученного комплекса подтверждены набором физико-химических методов анализа, в том числе рентгеноструктурным анализом (РСА) и спектроскопией ЯМР. Кристаллы, пригодные для РСА, получены диффузией паров толуола в раствор кластера в ДМФА. Данный комплекс кристаллизуется в тригональной сингонии в группе симметрии $R\bar{3}$. Кристаллическая структура состоит только из молекул кластерного комплекса состава $[\{W_6S_8\}(P(C_2H_4CN)_3)_6]$ (рис. 1) и не содержит сольватных молекул, кластерные фрагменты плотно упакованы, а межкластерные взаимодействия отсутствуют. Данные ^{1}H и ^{31}P спектроскопии ЯМР в ДМСО-d_6 подтверждают сохранение координации лиганда к кластерному ядру через атом фосфора ($^1J_{PW}$ = 238,3 Гц) и сохранение нитрильных групп при переходе в растворенную форму.

В настоящей работе для комплекса **WSP^{CN}** получена нетипичная для данного класса соединений кривая ЦВА. Вместо ожидаемых обратимых процессов окисления и восстановления наблюдается один квазиобратимый (i_c/i_a = 1,9) восстановительный переход, который, вероятно, относится к процессу $\{W_6S_8\}^0 \rightarrow \{W_6S_8\}^-$, с потенциалом полуволны –0,49 В (относительно

хлорсеребрянного электрода). А также присутствуют два необратимых процесса – восстановление (E = –0,91 В) и окисление (E = 0,8 В), продукты которых неизвестны. Однако такое необратимое окисление уже было описано в литературе и отнесено к окислению связей W-S и, как следствие, к разрушению кластерного ядра.

Координация именно *трис*(2-цианоэтил)фосфина в данной работе выбрана на основании работы по получению кластерных комплексов рения с представленным лигандом, где в ходе синтеза концевые нитрильные группы подвергались гидролизу с образованием амидных и карбоксильных групп, что придало получаемым соединением водорастворимость. Однако синтезированный в представленной работе кластер содержит шесть молекул лиганда в первоначальной форме, что, к сожалению, не способствует растворению комплекса в воде. В связи с чем следующим шагом стало исследование возможности модифицировать нитрильные группы координированных лигандов. В данной работе предприняты попытки кислотного и щелочного гидролиза в условиях гомогенных и гетерогенных реакций с использованием различных растворителей, а также восстановление различными гидридами. Однако ни одна из реакций не привела к желаемому результату. Таким образом, координация *трис*(2-цианоэтил)фосфина, вероятно, изменяет электронную структуру лиганда так, что нитрильные группы становятся инертными к различного рода воздействиям, вследствие чего перевести полученный кластер в водорастворимую форму на данном этапе работы не удалось. Ввиду полученных результатов следующий шаг в работе связан с переходом на другой зарекомендовавший себя на комплексах рения лиганд – 3-(дифенилфосфин)пропионовую кислоту.

Получение [{M_6Q_8}($Ph_2PC_2H_4COOH$)$_6$]

Комплекс состава [{W_6S_8}($Ph_2PC_2H_4COOH$)$_6$] (**H-WSP^{COO}**) получен по методике, разработанной на первой стадии настоящей работы, с выходом 69%. Для получения селенидного аналога за основу был взят модифицированный метод синтеза. Так как селениды и гидроселениды щелочных металлов неустойчивы к хранению на воздухе, было принято решение о генерировании селенид-аниона *in situ* с последующим добавлением в реакционную смесь исходного кластерного комплекса и выбранного органического лиганда. В литературе описано взаимодействие селена с боргидридом натрия, приводящее к образованию NaHSe, однако исследования проводились только в протонных растворителях (вода, этанол). В настоящей работе показано аналогичное взаимодействие в апротонном растворителе – ДМФА. Для этого элементарный селен помещался в ампулу с 2 мл осушенного над молекулярными ситами ДМФА, смесь нагревалась до 70˚С в атмосфере аргона, после чего к ней добавлялся двухкратный избыток $NaBH_4$. К полученному раствору добавлялся раствор (Bu_4N)$_2$[{W_6I_8}I_6] и $Ph_2PC_2H_4COOH$ в 2 мл ДМФА так, что мольное

соотношение используемых реагентов составляет 1:16:32:16 ($\{W_6I_8\}$:Se:$NaBH_4$:L), реакционная смесь выдерживалась при 100˚C в течение четырех суток. В результате чего получен комплекс $[\{W_6Se_8\}(Ph_2PC_2H_4COOH)_6]$ (**H-WSeP^{COO}**) с выходом 75%. Получение данного кластера показало возможность успешного перехода с серы на селен, в связи с чем закономерный следующий шаг в работе предполагал синтез теллуридного аналога. Первые попытки воспроизведения методики для селенидного комплекса с использованием металлического теллура приводили к смеси различных продуктов, в том числе разнозамещенных кластерных комплексов. В связи с чем для получения теллуридного кластерного комплекса использовался другой подход, заключающийся во введении в реакцию K_2Te и K_2Te_2, который выступал бы в роли восстановителя для вольфрама в кластерном ядре. Наиболее удовлетворительный результат можно получить при использовании соотношений 1:8:4:16 для набора реагентов $(Bu_4N)_2[\{W_6I_8\}I_6]$, K_2Te, K_2Te_2, $Ph_2PC_2H_4COOH$ соответственно, а также при увеличении температуры до 130˚C с сохранением времени реакции в течение четырех суток. Определить выход комплекса $[\{W_6Te_8\}(Ph_2PC_2H_4COOH)_6]$ (**WTeP^{COO}**) и выделить в чистом виде не удалось ввиду наличия трудноотделимых побочных продуктов (органические производные лиганда, металлический теллур), однако образование целевого кластера подтверждено и в твердом теле, и в растворе. После получения серии комплексов вольфрама следующим шагом в работе стал переход на молибденовые аналоги. Методы синтеза **H-WSP^{COO}** и **H-WSeP^{COO}** были апробированы с использованием исходного кластера $(Bu_4N)_2[\{Mo_6I_8\}I_6]$ и оптимизированы для получения $[\{Mo_6Q_8\}(Ph_2PC_2H_4COOH)_6]$ (Q = S (**H-MoSP^{COO}**) и Se (**H-MoSeP^{COO}**)). Так, при проведении реакций ампулы заполнялись аргоном, а температура и время синтеза были увеличены до 130˚C и шести суток. Комплексы **H-MoSP^{COO}** и **H-MoSeP^{COO}** получены с выходами 79% и 75% соответственно.

Состав и строение полученных комплексов подтверждены набором физико-химических методов анализа, в том числе РСА и спектроскопией ЯМР. Пригодные для РСА кристаллы получены медленной диффузией паров диэтилового эфира в этанольные (**H-WSPCOO·7H_2O·2,5Et_2O**, **H-MoSPCOO·4,5H_2O·2,5Et_2O**, **H-MoSePCOO·4,5H_2O·2,5Et_2O**) или в ацетоновый (**H-WSePCOO·3H_2O·Et_2O**) растворы кластеров. Кристаллы **K[{W_6Te_8}($Ph_2PC_2H_4COOH$)$_5$($Ph_2PC_2H_4COO$)]** образованы при длительном стоянии этанольного раствора комплекса, однако качество кристаллов позволило определить только модель структуры. Все комплексы изоструктурны и кристаллизуются в триклинной сингонии в группе симметрии $P\bar{1}$. В кристаллических структурах вольфрамовых комплексов кластерные фрагменты (рис. 2) плотно упакованы, а пустоты заняты сольватными молекулами, в том числе связанными водородными связями с карбоксильными группами

лигандов (O···O = 2,649–2,758 Å). Для комплексов молибдена в структурах присутствуют CH-π-стэкинг взаимодействия (3,66 Å, ∠C-H-Ph = 92,67˚ для **H-MoSPCOO·4,5H$_2$O·2,5Et$_2$O**; 3,71 Å, ∠C-H-Ph = 92,36˚ для **H-MoSePCOO·4,5H$_2$O·2,5Et$_2$O**) между фенильными кольцами лигандов соседних кластеров, что приводит к образованию бесконечных цепочек, которые связаны между собой водородными связями через сольватные молекулы.

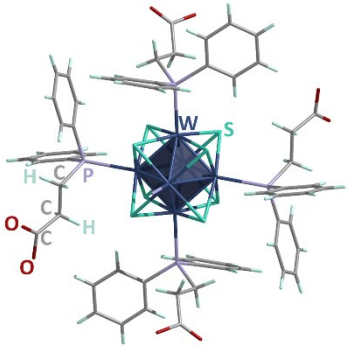

Рис. 2. Кластерный фрагмент комплексов [{M$_6$Q$_8$}(Ph$_2$PC$_2$H$_4$COOH)$_6$].

Так как все полученные соединения хорошо растворимы в ДМСО, их строение изучено и в растворенной форме с помощью спектроскопии ЯМР на различных ядрах. ^{1}H спектр ЯМР свободного лиганда содержит две группы сигналов, относящихся к метиленовым и фенильным протонам. Однако при координации к кластерному ядру для всех комплексов наблюдается незначительное расщепление сигналов протонов бензольных колец, в то время как метиленовые протоны заметно меняют резонансное положение на спектре, при этом ближайшая к фосфору CH$_2$-группа сдвигается в слабое поле, а к карбоксильной группе – в сильное. Более интересная ситуация наблюдается в ^{31}P спектрах ЯМР (рис. 3). Для всех соединений присутствует единственный сигнал координированного фосфора, что говорит об эквивалентной координации внешних лигандов к кластерному ядру. Однако положения этих сигналов показывают различное влияние металла и халькогена в ядре на электронную структуру соединений. Так, для соединений молибдена наблюдается сильный сдвиг сигнала в слабое поле, практически не зависящий от внутреннего лиганда в кластерном ядре ($\Delta \backsim$ 38,6 и 39,4 м.д. для **H-MoSP^{COO}** и **H-MoSeP^{COO}** соответственно), тогда как для соединений вольфрама этот сдвиг менее значителен и в большей степени зависит от халькогена ($\Delta \backsim$ 4,2, –2,05 и –22,6 м.д. для **H-WSP^{COO}**, **H-WSeP^{COO}** и **WTeP^{COO}** соответственно). Диамагнитный вклад константы экранирования формируется преимущественно внутренними электронами самого атома фосфора и окружающих атомов и сдвигает сигнал в сильное поле. Эта корреляция наблюдается для химического сдвига в ряду Mo-W и для кластеров вольфрама в ряду S-Se. В комплексах вольфрама связь M-Q приобретает более ковалентный характер, тем самым увеличивая спиновую плотность на атомах металла. Эта спиновая плотность приписывается не только самому вольфраму, но и

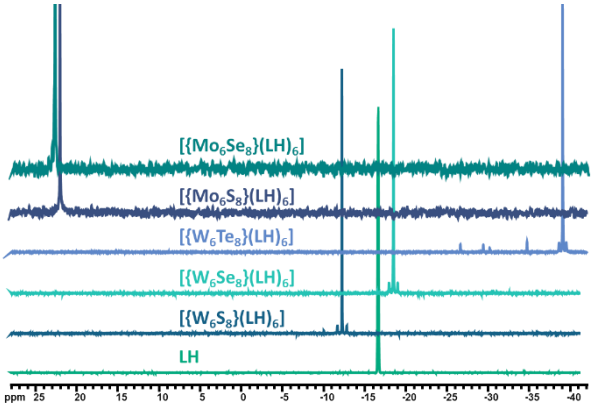

Рис. 3. ^{31}P спектры ЯМР комплексов $[\{M_6Q_8\}(Ph_2PC_2H_4COOH)_6]$.

халькогену. Следовательно, увеличивается вклад диамагнитной составляющей от атома вольфрама, экранирующего ядро фосфора, что приводит к заметной разнице в химических сдвигах, зависящих от халькогена, присутствующего в ядре. Более того, это подтверждает и закономерное изменение констант взаимодействия $^1J_{PW}$, которые уменьшаются в ряду S–Se–Te и составляют 230,7, 208,6 и 175,3 Гц соответственно. Отдельно стоит отметить, что комплекс **H-WSeP^{COO}** дополнительно охарактеризован ^{77}Se спектроскопией ЯМР, что является первым примером такого исследования для комплексов с ядрами $\{M_6Se_8\}^0$.

Для полученных в чистом виде комплексов **H-WSP^{COO}**, **H-WSeP^{COO}**, **H-MoSP^{COO}** и **H-MoSeP^{COO}** изучено электрохимическое поведение в ДМСО. Установлено, что для комплексов с одинаковыми внешними лигандами характерны схожие кривые ЦВА, причем влияние халькогена в ядре несущественно, в то время как металл вносит заметный вклад и смещает положения сигналов (таблица 1). Такое поведение согласуется с литературными данными для кластеров с ядром $\{Mo_6Q_8\}$. Стоит отметить, что в данной работе впервые приведено сравнение электрохимических свойств для семейства $\{W_6Q_8\}$-кластеров с одинаковыми внешними лигандами.

Таблица 1. Значения $E_{1/2}$ (В) для комплексов $[\{M_6Q_8\}(Ph_2PC_2H_4COOH)_6]$

Комплекс	$\{M_6Q_8\}^0 \rightarrow \{M_6Q_8\}^-$	$\{M_6Q_8\}^0 \rightarrow \{M_6Q_8\}^+$
H-WSP^{COO}	–0,90	0,39
H-WSeP^{COO}	–0,90	0,35
H-MoSP^{COO}	–0,63	0,04
H-MoSeP^{COO}	–0,66	0,07

Одна из наиболее значимых особенностей представленных комплексов – способность образовывать водорастворимую форму путем депротонирования карбоксильных групп при растворении в щелочном растворе. Таким образом получены комплексы состава $Na_6[\{M_6Q_8\}(Ph_2PC_2H_4COO)_6]$ (**Na-WSP^{COO}**, **Na-WSeP^{COO}**, **Na-MoSP^{COO}** и

Na-MoSeP^{COO}) с количественными выходами (>95%). Состав и строение полученных комплексов подтверждены набором физико-химических методов анализа. Диффузией ацетона в водно-этанольный раствор кластера **Na-WSP^{COO}** получены кристаллы, пригодные для РСА, по данным которого **Na-WSP^{COO}·7,5H$_2$O·Me$_2$CO** кристаллизуется в триклинной сингонии в группе симметрии $P\bar{1}$. Сольватированные катионы натрия связывают два кластерных аниона с образованием бесконечных цепочек — {щелочные катионы-кластерные анионы}$^{\infty}$. Эти цепочки уложены параллельно и не взаимодействуют друг с другом. Для оставшихся солей кристаллы хорошего качества получены не были, однако вся серия соединений охарактеризована с помощью спектроскопии ЯМР в D_2O. Положения сигналов на ^{1}H и ^{31}P спектрах ЯМР имеют схожий с протонированными формами характер. Аналогично нейтральной форме полученная натриевая соль **Na-WSeP^{COO}** охарактеризована спектроскопией ЯМР на ядре ^{77}Se.

Полученные на данном этапе работы соединения являются первыми примерами водорастворимых {M_6Q_8}-кластеров (M = Mo, W) с органическими лигандами. В настоящей работе изучалась устойчивость полученных ионных соединений с помощью UV-vis спектроскопии в близких к физиологическим условиях – в растворах в питательной среде DMEM. По электронным спектрам поглощения для комплексов вольфрама (рис. 4) можно наблюдать сохранение в течение 72 часов профилей спектров, что говорит о гидролитической устойчивости соединений, а также несущественное падение концентрации, что в со-

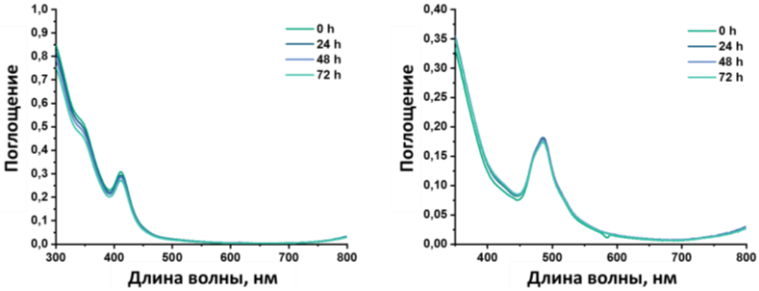

Рис. 4. UV-vis спектры комплексов $Na_6[\{W_6Q_8\}(Ph_2PC_2H_4COO)_6]$ (Q = S (слева), Se (справа) в питательной среде.

вокупности указывает на достаточную стабильность изучаемых веществ в заданных условиях. Однако для комплексов молибдена установлено существенное снижение поглощения с течением времени по сравнению с вольфрамовыми аналогами. По результатам элементных анализов образовавшихся осадков выявлено, что выпавшие формы содержат 3-4 атома натрия на один кластерный анион, то есть протонирование части карбоксильных групп приводит

к выпадению осадка. Вероятно, pH протонирования карбоксильных групп для кластеров молибдена выше, чем для кластеров вольфрама. Данные осадки растворяются в избытке щелочи с сохранением исходного профиля спектра. Таким образом, в изучаемых условиях не происходит разрушения кластерной структуры.

Наиболее популярным способом оценки клеточной токсичности веществ является МТТ-тест. Однако в ходе работы выявлена способность изучаемых веществ восстанавливать МТТ реагент, что наблюдалось визуально по изменению окраски и было доказано с помощью UV-vis спектроскопии. В связи с чем исследования цитотоксичности проводились методом двойного окрашивания Hoechst 33342/PI. **Na-WSP^{COO}** и **Na-WSeP^{COO}** инкубировались с клетками линии Hep-2 в течение 48 часов. Значения IC_{50} для исследуемых кластеров в сравнении с аналогами рения представлены в таблице 2. Подобные исследования для халькогенидных кластерных комплексов вольфрама представлены впервые.

Таблица 2. Значение IC_{50} для комплексов $[\{M_6Q_8\}(Ph_2PC_2H_4COO)_6]^n$ (M = W, Re; Q = S, Se)

Кластерный комплекс	**IC_{50}, мкМ**
$Na_4[\{Re_6S_8\}(Ph_2PC_2H_4COO)_6]$	1150±180
$Na_4[\{Re_6Se_8\}(Ph_2PC_2H_4COO)_6]$	730±260
$Na_6[\{W_6S_8\}(Ph_2PC_2H_4COO)_6]$	1680±70
$Na_6[\{W_6Se_8\}(Ph_2PC_2H_4COO)_6]$	240±20

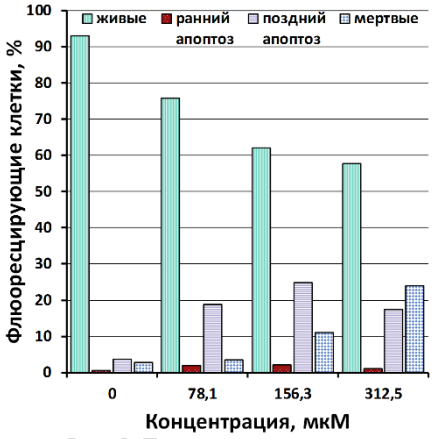

Рис. 5. Диаграмма количества клеток в разных стадиях.

Несмотря на то, что для **Na-WSP^{COO}** показана более низкая токсичность, **Na-WSeP^{COO}** также можно считать перспективным соединением из-за его возможности вызывать гибель клеток путем апоптоза. По результатам исследования клеток в различных стадиях (живые, ранний и поздний апоптоз, некроз) при инкубации с **Na-WSeP^{COO}** (рис. 5) можно утверждать, что данный комплекс вызывает концентрационно-зависимую инициацию апоптоза в раковых клетках.

Получение $P(C_2H_4CONH_2)_3$

Так как нитрильные группы $P(C_2H_4CN)_3$ не подвергаются гидролизу в случае координированного лиганда, предпринята попытка провести гидролиз на органическом производном с целью его дальнейшей координации к кластерным ядрам уже в модифицированном виде. За основу селективного метода

получения *трис*(2-карбамидоэтил)фосфина из *трис*(2-цианоэтил)фосфина взят синтетический подход, заключающийся в кислотном гидролизе. Так, растворением в концентрированной серной кислоте и последующей нейтрализацией раствора аммиаком (до pH ~8) удалось получить целевой продукт. Стоит отметить, что такой метод не требует нагревания реакционной смеси и использования инертной атмосферы. Более того, $P(C_2H_4CONH_2)_3$ кристаллизуется из маточного раствора в виде белых кристаллов с высоким выходом (79%).

Состав и строение полученного соединения подтверждены набором физико-химических методов анализа, в том числе РСА и спектроскопией ЯМР. Пригодные для РСА кристаллы получены в ходе синтеза, вещество кристаллизуется в тригональной сингонии в группе симметрии *R3c*. Структура не содержит сольватных молекул и образована сложной сетью водородных связей (рис. 6). Каждая амидная группа связана с четырьмя амидными группами соседних молекул за счет N-H···O- и O···H-N-связей (расстояния N···O = 3,013 и 3,040 Å). Такая расширенная сеть водородных связей обеспечивает слоистую упаковку. Совокупность данных ^{1}H, ^{13}C, ^{15}N и ^{31}P спектроскопии ЯМР подтверждает селективное протекание реакции гидролиза до образования амидных концевых групп с сохранением степени окисления фосфора, а также сохранение такого строения соединения при переходе в растворенную форму. Тем не менее, медленное окисление фосфора (из P^{III} в P^{V}) наблюдается с течением времени (в спектрах всегда присутствуют сигналы окисленных форм), что подтверждается данными ^{1}H спектром ЯМР после выдерживания исходного раствора в течение 24 часов.

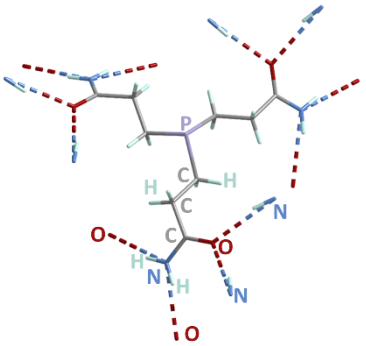

Рис. 6. Структура $P(C_2H_4CONH_2)_3$.

Получение [{M_6Q_8}($P(C_2H_4CONH_2)_3$)$_6$]

Для получения кластерных комплексов с $P(C_2H_4CONH_2)_3$ в качестве внешнего лиганда за основу взяты описанные выше методы синтеза комплексов **H-WSP^{COO}**, **H-WSeP^{COO}**, **H-MoSP^{COO}** и **H-MoSeP^{COO}**. Так как со временем в растворе происходит окисление лиганда до оксидного производного, реакции проводились в атмосфере аргона. Реакционные смеси выдерживались при 130˚C в течение четырех и шести суток для комплексов вольфрама и молибдена соответственно. Таким подходом получена серия соединений состава [{M_6Q_8}($P(C_2H_4CONH_2)_3$)$_6$] ({W_6S_8} – **WSP^{CONH2}**, {Mo_6S_8} – **MoSP^{CONH2}**, {W_6Se_8} – **WSeP^{CONH2}**, {Mo_6Se_8} – **MoSeP^{CONH2}**). Выходы реакций составляют от 54% до 74%, за исключением комплекса **MoSeP^{CONH2}**, который не удалось

выделить в чистом виде. Наиболее важной особенностью полученных соединений является их способность растворяться в воде. Данная серия комплексов представляет первый пример водорастворимых молекулярных октаэдрических кластеров с нейтральным зарядом.

Состав и строение полученных комплексов подтверждены набором физико-химических методов анализа, в том числе РСА и спектроскопией ЯМР. Пригодные для РСА кристаллы получены медленной диффузией паров этанола в водный раствор (**WSP^{CONH2}·4H$_2$O**), стоянием водного раствора (**MoSP^{CONH2}·6,67H$_2$O**) и диффузией паров ацетона в раствор комплекса в ДМСО (**WSeP^{CONH2}·5H$_2$O**). Сульфидные комплексы кристаллизуются в триклинной сингонии в группе симметрии $P\bar{1}$, селенидный комплекс – в тригональной сингонии в группе симметрии $R\bar{3}$. Упаковка нейтральных кластерных фрагментов (рис. 7) в кристаллических структурах обусловлена широкой разветвленной сетью водородных связей.

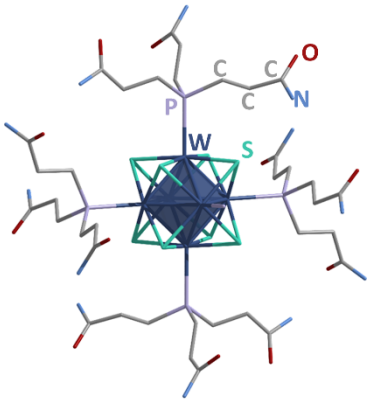

Рис. 7. Кластерный фрагмент комплексов [{M$_6$Q$_8$}(P(C$_2$H$_4$CONH$_2$)$_3$)$_6$].

Так, структура **WSP^{CONH2}·4H$_2$O** содержит внутримолекулярные (i) водородные связи N-H···O (N···O = 2,97-3,02 Å) с участием амидных групп трех разных лигандов. Реализация межмолекулярных водородных взаимодействий выражено в нескольких типах связывания: ii) связи N-H···O между амидными группами соседних кластеров с участием одного атома амидной группы (N···O = 2,90-2,91 Å); iii) аналогичное (ii), дополненное связыванием через сольватную молекулу воды N-H···O$_{вода}$ и O···H-O$_{вода}$ (N···O$_{амид}$, N···O$_{вода}$ и O···O$_{вода}$ = 2,86, 2,90 и 3,03 Å соответственно); iv) одновременное участие обоих атомов амидных групп в водородной связи N-H···O (N···O = 2,93 Å); v) связи O···H-N через атом кислорода амидной группы одного кластера с двумя NH$_2$-группами двух соседних кластеров (O···N = 2,86-3,01 Å); vi) связи N-H···O и O···H-N между амидной группой одного кластера и амидными группами двух соседних кластеров (N···O = 2,93-2,95 Å); vii) связывание амидных групп только молекулами воды (N···O$_{вода}$ и O···O$_{вода}$ = 2,65 и 2,67-2,89 Å соответственно). Таким образом, в водородных связях участвуют все восемнадцать амидных групп кластерного комплекса: четыре связи (i), восемь (ii), четыре (iii), четыре (iv), восемь (v), восемь (vi) и восемь (vii) – суммарно 44 водородные связи на один кластерный фрагмент.

Аналогичная ситуация наблюдается для комплекса **$MoSP^{CONH2}\cdot 6{,}67H_2O$**. В кристаллической структуре присутствуют одинаковые внутримолекулярные и межмолекулярные водородные связи, за исключением связи (ii), которая отсутствует. Однако в имеющихся водородных взаимодействиях участвуют все восемнадцать амидных групп кластерного комплекса: четыре связи (i), четыре (iii), восемь (iv), восемь (v), шестнадцать (vi) и восемь (vii) – суммарно 48 водородных связей на один кластерный фрагмент.

Для соединения **$WSeP^{CONH2}\cdot 5H_2O$** наблюдается более сложная сеть водородных связей. Так как комплекс кристаллизуется в высокосимметричной тригональной пространственной группе, взаимодействия между кластерами представлены на примере одного лиганда. Первая амидная группа связана с тремя амидными группами трех лигандов соседнего кластера: одной связью O···H-N и двумя N-H···O (N···O = 2,88-3,09 Å). Вторая амидная группа образует водородные связи с тремя соседними кластерами (один из которых также связан с первой амидной группой) и одной сольватной молекулой воды: двумя O···H-N, одним N-H···$O_{амид}$ и одной N-H···$O_{вода}$. (N···$O_{вода}$ и N···$O_{амид}$ = 3,11 и 2,88-3,08 Å соответственно). Третья амидная группа также связана с тремя соседними кластерами (один из которых связан со второй амидной группой): двумя связями O···H-N (амидные группы принадлежат двум лигандам одного кластера) и двумя N-H···O (N···O = 2,88-3,09 Å). Суммарно каждый кластерный комплекс участвует в 60 межмолекулярных водородных связях, в то время как внутримолекулярные связи отсутствуют.

Аналогично предыдущим соединениям данная серия комплексов охарактеризована методом спектроскопии ЯМР в ДМСО-d_6. ^{1}H, ^{13}C, ^{15}N и ^{31}P спектры ЯМР подтверждают сохранение структуры органического лиганда при синтезе и его координации к кластерным ядрам. Положение сигналов координированного фосфора на ^{31}P спектрах ЯМР зависит от металла и халькогена так же, как и для комплексов с $Ph_2PC_2H_4COOH$. Аналогично изменяются и константы взаимодействия $^{1}J_{PW}$, которые уменьшаются в ряду при переходе от серы к селену и составляют 238,5 и 216,0 Гц соответственно для **WSP^{CONH2}** и **$WSeP^{CONH2}$**. Таким образом, данная серия соединений подтверждает теорию, предложенную для комплексов с 3-(дифенилфосфин)пропионовой кислотой.

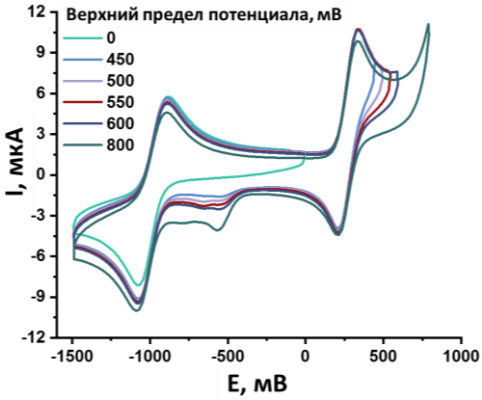

Рис. 8. Кривые ЦВА комплекса $[\{W_6S_8\}(P(C_2H_4CONH_2)_3)_6]$.

Окислительно-восстановительные свойства соединений изучены методом ЦВА в ДМСО для комплексов **WSP^{CONH2}** и **MoSP^{CONH2}**. Кривая ЦВА для **WSP^{CONH2}** (рис. 8) характеризуется обратимыми одноэлектронными процессами восстановления и окисления, типичными для представленного класса соединений. Потенциалы этих переходов ($E_{1/2}$ = –0,98 и 0,27 В) хорошо согласуются с литературными данными для похожих комплексов. Стоит отметить, что при изучении окислительно-восстановительных свойств обнаружено менее интенсивное необратимое восстановление при потенциалах ниже –500 мВ, которое полностью отсутствует при записи циклвольтамперограммы только процесса восстановления. Более того, обнаружено, что, уменьшая верхний потенциал съемки с 800 мВ до 450 мВ, можно наблюдать спад интенсивности данного сигнала восстановление. Вероятно, оно связано с необратимым окислением, наблюдаемым при потенциалах выше 800 мВ, которое, как обсуждалось выше, приводит к разрушению кластера за счет окисления связей W-S. Таким образом, впервые описан окислительно-зависимый необратимый процесс восстановления кластерного комплекса с ядром $\{W_6S_8\}$. В случае **MoSP^{CONH2}** наблюдалось только обратимое восстановление ($E_{1/2}$ = –0,65 В), потенциал которого также хорошо коррелирует с литературными данными.

Как отмечено выше, полученные комплексы растворимы в воде, несмотря на свой нейтральный заряд, вследствие чего могут рассматриваться как потенциальные агенты для биологии и медицины. В связи с чем для полученных в чистом виде и хорошо растворимых кластеров **WSP^{CONH2}** и **MoSP^{CONH2}** изучено поведение в условиях, близких к физиологическим (DMEM, выдерживание растворов при 37°C) методом UV-vis-спектроскопии. На спектрах поглощения растворов с концентрациями 0,5 мМ для **WSP^{CONH2}** и 0,1 мМ **MoSP^{CONH2}** при комнатной температуре не наблюдается видимых изменений в течение не менее двух суток, что говорит о хорошей устойчивости растворов в заданных условиях. Однако для биологических исследований представляют интерес более концентрированные растворы, в связи с чем была исследована стабильность растворов с максимально возможными концентрациями

(~2,5 мМ). Для этого вещества растворялись при нагревании до 80°С, после чего растворы охлаждались до физиологических условий (37°С) и выдерживались в течение времени. Для обоих соединений поглощение растворов уменьшается без изменения профиля спектра с течением времени и наблюдается образование осадков. Поглощение растворов комплекса вольфрама снижается более чем в два раза после выдерживания в течение 24 часов, тогда как комплекс молибдена оказался более «стабильным», так как значительное снижение поглощения происходит только через трое суток. Тем не менее, элементный анализ и спектроскопия ЯМР осадков, образующихся при выдерживании соединений в питательной среде, свидетельствуют о сохранении состава и строения исходных комплексов. Таким образом, можно сделать вывод о том, что «неустойчивость» комплексов в растворах в заданных условиях обусловлена энергетически выгодным образованием кристаллических продуктов с широкой сетью водородных связей в кристаллической упаковке, а не разрушением структуры или изменением внешних лигандов.

На основании полученных данных для комплексов **WSP^{CONH2}** и **MoSP^{CONH2}** изучена цитотоксичность на клеточной линии Hep-2 методом двойного окрашивания Hoechst 33342/PI. **WSP^{CONH2}** инкубировали с клетками в течение 6 часов по результатам исследования стабильности раствора, а **MoSP^{CONH2}** – в течение 6 и 48 часов. Так, показано, что в экспериментах при инкубации в течение 6 часов исследуемые комплексы не проявляют цитотоксический эффект. При этом в случае инкубации в течение 48 часов наблюдается незначительное снижение (менее 10%) количества живых клеток при максимальной исследуемой концентрации кластера. Важно отметить, что гибель клеток протекает путем апоптоза, который, в отличие от некротического или ферроптотического путей, не вызывает каких-либо воспалительных реакций в живых организмах и является предпочтительным механизмом гибели клеток. Тем не менее, значения IC_{50} не достигнуты даже при максимальной концентрации (4 мМ). Вероятно, низкая токсичность изучаемых соединений обусловлена нейтральным зарядом и наличием объемных внешних лигандов, что в совокупности затрудняет проникновение комплексов через клеточную мембрану. Таким образом, соединение $[\{Mo_6S_8\}(P(C_2H_4CONH_2)_3)_6]$ можно отнести к числу наиболее нетоксичных комплексов среди исследованных к настоящему моменту кластерных комплексов, так как наименьшим цитотоксическим эффектом обладает кластер $Na_2H_8[\{Re_6Se_8\}(P(C_2H_4CONH_2)(C_2H_4COO)_2)_6]$, значение IC_{50} которого составляет 5,6 мМ.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Разработаны методы одностадийного синтеза халькогенидных кластерных комплексов молибдена и вольфрама с органическими лигандами фосфинового ряда (трис(2-цианоэтил)фосфин, 3-

(дифенилфосфин)пропионовая кислота и трис(2-карбамидоэтил)фосфин). Получено 14 новых комплексов, 8 из которых являются первыми примерами водорастворимых соединений данного класса, а также установлена кристаллическая структура 10 соединений.

2. Предложен метод селективного гидролиза трис(2-цианоэтил)фосфина до трис(2-карбамидоэтил)фосфина, для которого определена кристаллическая структура.
3. Изучены окислительно-восстановительные свойства полученных кластерных комплексов. Показано отсутствие типичных обратимых процессов для кластера $[\{W_6S_8\}(P(C_2H_4CN)_3)_6]$ и наличие обратимых окислительных и восстановительных переходов для остальных нейтрально заряженных соединений. Продемонстрировано, что кластерные соединения способны восстанавливать МТТ реагент с образованием формазана.
4. Для комплекса $[\{W_6S_8\}(P(C_2H_4CN)_3)_6]$ показана инертность концевых нитрильных групп лиганда при координации к кластерному ядру к реакциям гидролиза и восстановления. Для серии комплексов $[\{M_6Q_8\}(Ph_2PC_2H_4COOH)_6]$ (M = Mo, W; Q = S, Se) показана возможность депротонирования карбоксильной группы с образованием водорастворимых солей.
5. Получены первые примеры нейтрально заряженных октаэдрических кластерных комплексов, способных растворяться в воде, которые представлены серией соединений $[\{M_6Q_8\}(P(C_2H_4CONH_2)_3)_6]$ (M = Mo, W; Q = S, Se).
6. Для водорастворимых соединений показана устойчивость к гидролизу в условиях, близких к физиологическим. На примере $Na_6[\{W_6Se_8\}(Ph_2PC_2H_4COO)_6]$ продемонстрирована способность к инициации концентрационно-зависимого апоптоза на клеточных культурах линии Hep-2. При изучении цитотоксичности установлены значения IC_{50} для $Na_6[\{W_6Q_8\}(Ph_2PC_2H_4COO)_6]$, равные 1680±70 и 240±20 мкМ для Q = S и Se соответственно, в то время как для $[\{M_6S_8\}(P(C_2H_4CONH_2)_3)_6]$ (M = Mo, W) при максимально возможных концентрациях 4 мМ значения IC_{50} не достигнуты.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

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. – P. 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. – P. 8134.

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. Chem. – 2022. – Vol. 46, – № 5. – P. 2218–2223.
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. Inorg. Biochem. – 2025. – Vol. 262. – P. 112768.
5. 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.
6. 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
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

Благодарности

Автор выражает искреннюю благодарность научному руководителю к.х.н. Антону Андреевичу Иванову за помощь в постановке цели и задач при выполнении работы и в обсуждении полученных результатов; Центру коллективного пользования ИНХ СО РАН за проведение экспериментов по характеризации полученных соединений; коллегам из ИНХ СО РАН: к.х.н. Ирине Баязитовне Троицкой за проведение CHN/S анализа, к.х.н. Наталье Владимировне Куратьевой, к.х.н. Василию Николаевичу Юдину, к.х.н. Таисии Сергеевне Сухих, к.ф.-м.н. Александру Сергеевичу Сухих, к.х.н. Антону Андреевичу Иванову, д.х.н. Михаилу Александровичу Шестопалову за проведение рентгеноструктурного анализа и определение кристаллических структур, к.х.н. Антону Андреевичу Иванову за проведение и помощь в интерпретации цикловольтамперометрических исследований, к.х.н. Вячеславу Александровичу Бардину за помощь в освоении методик получения галогенидных кластерных комплексов молибдена и вольфрама и в их реализации, к.б.н. Татьяне Николаевне Позмоговой за проведение биологических экспериментов; к.х.н. доценту Илье Владимировичу Ельцову (НГУ) за запись и помощь в интерпретации спектров ядерного магнитного резонанса; к.ф.-м.н. Вадиму Владимировичу Яньшоле (МТЦ СО РАН) за проведение масс-спектрометрических исследований. Автор благодарит сотрудников Института неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН и, в особенности, коллектив Лаборатории биоактивных неорганических соединений за дружескую атмосферу и помощь на всех этапах работы.

ГАССАН Алена Дмитриевна

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ОКТАЭДРИЧЕСКИХ ХАЛЬКОГЕНИДНЫХ КЛАСТЕРНЫХ КОМПЛЕКСОВ МОЛИБДЕНА И ВОЛЬФРАМА С ЛИГАНДАМИ ФОСФИНОВОГО РЯДА

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук
Изд. лиц. ИД № 04060 от 20.02.2001.
Подписано к печати и в свет 11.12.2024
Формат 60×84/16. Бумага № 1. Гарнитура “Times New Roman”
Печать оперативная. Печ. л. 1,2. Уч.-изд. л. 1,1. Тираж 120. Заказ № 199
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН
Просп. Акад. Лаврентьева, 3, Новосибирск, 630090