

## ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертационной работе

Луценко Ирины Александровны

на тему «Химическое конструирование новых полифункциональных моно- и полиядерных координационных молекул с ионами s- и d-элементов», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.01 – неорганическая химия

Диссертационная работа И.А. Луценко «Химическое конструирование новых полифункциональных моно- и полиядерных координационных молекул с ионами s- и d-элементов» посвящена важному междисциплинарному научному направлению, базирующемуся, в основном, на методологии неорганической химии, - молекулярному конструированию новых полифункциональных координационных соединений металлов с целью создания на их основе фото- и магнитоактивных материалов, а также субстанций лекарственных препаратов.

Это направление является крайне **актуальным** и ориентировано на поиск перспективных комплексов металлов, которые могут обладать как магнитными и фотофизическими свойствами, так и различными видами фармакологической активности, в том числе, и антибактериальной, с целью получения лекарственных препаратов нового поколения.

Диссертация И.А. Луценко представляет значительный интерес как с точки зрения фундаментальных исследований, позволяющих расширить возможности неорганического синтеза, так и с точки зрения практического применения комплексов металлов в качестве кандидатов в лекарственные препараты.

Диссертационная работа И.А. Луценко представляет собой комплексное исследование, включающее большую синтетическую часть –

разработку общих подходов к получению новых комплексов s- и d-элементов различных типов (от моно- до полиядерных систем), физико-химический блок исследований состава, строения, структуры и свойств новых соединений, а также их испытание *in vitro* фармакологической (антибактериальной) активности. В задачи работы входило также выявление закономерностей «структура – активность» в ряду новых комплексов и выявление веществ-лидеров, представляющих интерес для дальнейшего исследования.

В качестве объектов исследования автором выбраны комплексы s- и d-элементов (Li, Cd, Fe, Zn, Mn, Co, V, Au). В работе предложен новый синтетический подход, включающий растворные методы в сочетании с твердофазным термолизом. Применение данного метода показало, что можно варьировать состав и строение гетерометаллических функциональных блоков на основе Fe(III) - от *трех-* до *двенадцатиядерных* мотивов, включая циклические системы («Feric wheel»). Показано, что для металлов (Mn, Co), склонных к изменению степеней окисления, возможно при термолизе промежуточного продукта использовать как окислительную, так и инертную атмосферы, результатом чего являются новые комбинации атомов. Кроме того, предложенный подход можно использовать для получения редких сочетаний металлов, например, Fe и Li; Fe и Ag, Fe и Cd. Разработаны методики синтеза комплексов  $Co^{2+/3+}$ ,  $Cd^{2+}$ , Li и Zn с различными по природе диаминами (алифатическими и ароматическим), но близкими по длине цепи ( $NC_4N$ ). При этом установлено, что алифатические амины (диаминобутан, диаминопропан) инициируют изменение степени окисления кобальта [ $Co^{2+} \rightarrow Co^{3+}$ ]. Для ряда полученных комплексов на основании экспериментальных магнитных данных и DFT-расчетов показана корреляция между типом металлооксидного мотива и параметром обменных взаимодействий между парамагнитными центрами. Следует



отметить направленный синтез комплексов с антимикобактериальной активностью.

**Научная новизна** работы характеризуется рядом достижений. Показана принципиальная возможность получения серии полиядерных соединений с металлооксидными фрагментами, содержащих различные комбинации металлов, которые не удается синтезировать с помощью классических способов. Разработаны методы рационального дизайна новых координационных соединений на основе биогенных металлов, анионов 2-фуранкарбоновой кислоты и N-донорных лигандов.

Синтезированы и детально охарактеризованы более 70 новых координационных соединений с N-, O-, S-лигандами, структурные данные для большинства занесены в базу данных Кембриджского университета. Разработана оригинальная гибридная методика синтеза гетероядерных комплексов Fe(III) с s- и d-элементами, включающая растворные методологии и последующий термолиз, которая позволила автору получить серии различных по структуре и свойствам соединений. Проведен анализ магнитных свойств гетероядерных комплексов с ионами Fe(III) (температурные зависимости  $\chi_{MT}$ , ЭПР и спектроскопия Мессбауэра), который показал доминирование антиферромагнитных взаимодействий, причем наиболее эффективный спин-спиновой обмен между магнитными центрами обнаружен в трехъядерных фрагментах  $[\text{Fe}_2\text{Ni}]$ ,  $[\text{Fe}_2\text{Zn}]$ ,  $[\text{Fe}_2\text{Co}]$ . Результаты спектроскопии Мессбауэра свидетельствуют о наличии в комплексах исключительно высокоспиновых ионов  $\text{Fe}^{3+}$  в октаэдрическом окружении.

Полученные комплексы обладают активностью против модельного непатогенного штамма *M. smegmatis* и вирулентного *M. tuberculosis* H37Rv. Полученный корреляционный анализ физико-химических свойств и уровня активности *in vitro* против микобактерий *smegmatis* и *tuberculosis* позволил выявить наиболее биологически активные структуры. Данный

результат расширяет границы координационной химии и является актуальным для дальнейших испытаний.

Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов и списка литературы.

Введение содержит обоснование актуальности темы и выбора объектов исследования, включая формулировку цели и задач работы, научную новизну и практическую значимость, а также основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен обзор литературы по генезису функциональных металлофрагментов и дизайну координационных соединений  $Fe^{3+}$  с карбоксилатными лигандами, а также приведены данные о соединениях металлов, используемых в клинической практике.

Во второй главе приведены используемые реагенты, методики синтеза координационных соединений, условия проведения различных методов исследования полученных комплексов.

В третьей главе на основе разработанного гибридного метода синтеза рассмотрены способы химического конструирования гетероядерных пивалатов с ионами железа и других d-металлов. Для каждой гетерометаллической системы были подобраны свои оптимальные температурные параметры термоллиза. Полученные таким способом «промежуточные» соединения были успешно введены в реакции аддуктообразования с N-донорными лигандами, что позволило получить целую серию новых комплексов различной ядерности, например, трех- и тетраядерные – для комплексов [Fe-Ni], пента-, гекса- и гептаядерные – для [Fe-Zn], [Fe-Mn], [Fe-Li], [Fe-Ag]; восьмиядерное железное колесо с включенным фрагментом  $[Cd(Piv)_2]$  и двенадцатиядерный [Fe-Co] кластер. Описано измерение магнитных характеристик данных комплексов. Исследование термических свойств гетероядерных комплексов Fe(III) позволило выявить как наиболее термостабильные (например, железное



колесо), так и летучие (например, гексаядерный [Fe-Ni]), характер деструкционных процессов, выделить и проанализировать финальные продукты.

В четвертой главе, рассмотрены особенности синтеза, строения, магнитные и термические характеристики комплексов, образованных ионами  $\text{Co}^{2+/3+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ , а также гетероядерных фрагментов  $[\text{Co}^{3+}\text{-Li}]$ ,  $[\text{Co}^{3+}\text{-Cd}]$  с первичными алифатическими и ароматическими аминами. Данное исследование представляет практический интерес с точки зрения новых каркасов МОКП (MOF) с определенными функциональными свойствами.

Пятая глава посвящена синтезу биологически активных комплексов. На основе протестированных соединений *in vitro* в отношении модельного непатогенного штамма *M. smegmatis* и вирулетного *M. tuberculosis* H37Rv составлена «библиотека» комплексов. Эта часть работы представляет **практическую значимость** исследования.

В разделе «Заключение» сделаны выводы, отражающие основные достижения диссертанта.

В целом, результаты, полученные автором, являются новыми, достоверность результатов не вызывает сомнения. Основные результаты диссертации опубликованы в 27 научных статьях в специализированных научных изданиях, рекомендованных для защиты диссертаций на диссертационных советах ИОНХ РАН, а также обсуждались на различных конференциях и форумах.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

В качестве **замечаний** по диссертационной работе ИА. Луценко следует отметить следующие:

- 1) Процесс взаимодействия  $\text{Au}^{3+}$  в растворах с дитиокарбаматными комплексами ванадила  $\text{VO}^{2+}$  свидетельствует об образовании различных

комплексов в зависимости от концентрации раствора соли золота. Существуют ли закономерность в формирования соединений и можно ли предсказать состав и строение будущего комплекса?

3) Для соединений золота 37-41 не приведены ИК спектры.

4) Полученные комплексы окрашены. Почему в работе не использована электронная спектроскопия поглощения для оценки их характеристик?

5) Проведены ли исследования растворимости и стабильности комплексов в водной среде?

6) В Главе 5 (стр. 180) нет обсуждения зависимости «структура-активность», как это сформулировано в задачах работы.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования.

Диссертация Луценко Ирины Александровны является законченным новым исследованием и соответствует паспорту специальности 02.00.01 – неорганическая химия, в пунктах: П.1. Фундаментальные основы получения объектов исследования неорганической химии и материалов на их основе, П.2 Дизайн и синтез новых неорганических соединений и особо чистых веществ с заданными свойствами, П.3 Химическая связь и строение неорганических соединений, П.5 Взаимосвязь между составом, строением и свойствами неорганических соединений. Неорганические наноструктурированные материалы, П.6 Определение надмолекулярного строения синтетических и природных неорганических соединений, включая координационные, П.7 Процессы комплексообразования и реакционная способность координационных соединений, Реакции координированных лигандов, и является **научно-квалификационной работой**, в которой содержится решение научной задачи, связанной с разработкой новых подходов к направленному химическому конструированию гомо- и гетерометаллических соединений с s-d и d-d'-элементами, обладающих перспективными физическо-химическими

характеристиками, биологической активностью, имеющей большое значение для развития неорганической и координационной химии, по объему выполненной работы, своей актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов, диссертация соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 и пп. 2.1-2.5 «Положения о присуждении ученых степеней в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук» от 26 октября 2018 г., предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Луценко Ирина Александровна, заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.01 – неорганическая химия.

**Официальный оппонент:**

доктор химических наук, профессор

заведующий кафедрой медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

МИЛАЕВА Елена Рудольфовна

Контактные данные:

тел.: 7(916)6075947, e-mail: milaeva@med.chem.msu.ru

Специальности, по которым официальным оппонентом



защищена диссертация: 02.00.03 – Органическая химия, 02.00.08 – Химия  
элементоорганических соединений

Адрес места работы:

119991, г. Москва, ул. Ленинские горы, д. 1, стр. 3

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова

Химический факультет

Тел.: 7(495)9395249; e-mail: milaeva@med.chem.msu.ru

10.06.2021 года





### Сведения об оппоненте

по диссертационной работе Луценко Ирины Александровны «Химическое конструирование новых полифункциональных моно- и полиядерных координационных молекул с ионами s- и d-элементов», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.01 – неорганическая химия

Фамилия Имя Отчество	Милаева Елена Рудольфовна
Шифр и наименование специальностей, по которым защищена диссертация	02.00.03 – Органическая химия, 02.00.08 – Химия элементоорганических соединений
Ученая степень и отрасль науки	Доктор химических наук
Ученое звание	профессор
Полное наименование организации, являющейся основным местом работы оппонента	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», химический факультет
Занимаемая должность	заведующий кафедрой медицинской химии и тонкого органического синтеза
Почтовый индекс, адрес	119991, г. Москва, ул. Ленинские горы, д. 1, стр. 3
Телефон	7(495)9395249
Адрес электронной почты	milaeva@med.chem.msu.ru
Список основных публикаций официального оппонента по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. E.R. Milaeva, D.B. Shpakovsky, Y.A. Gracheva, T.A. Antonenko, D.I. Osolodkin, V.A. Palyulin, P.N. Shevtsov, M.E. Neganova, D.V. Vinogradova, E.F. Shevtsova, Some insight into the mode of cytotoxic action of organotin compounds with protective 2,6-di-<i>tert</i>-butylphenol fragments, <i>J. Organomet. Chem.</i>, 2015, 782, 96-102.</li> <li>2. T.A. Antonenko, D.B. Shpakovsky, Yu.A. Gracheva, T.V. Balashova, A.P. Pushkarev, M.N. Bochkarev, E.R. Milaeva. Lanthanide benzoates with 2,6-di-<i>tert</i>-butylphenol moiety: synthesis, luminescent and antioxidant properties, <i>Inorg. Chim. Acta</i>, 2017, 455, 276-282.</li> <li>3. E.R. Milaeva, D.B. Shpakovsky, V.P. Dyadchenko, A.I. Gyzlov, Yu.A. Gracheva, T.A. Antonenko, M.J. Parulava, D.V. Albov, L.A. Aslanov, L.G. Dubova, P.N. Shevtsov, M.E. Neganova, E.F. Shevtsova. Synthesis and biological activity of novel Au(I) complexes with a protective antioxidant 2,6-di-<i>tert</i>-butylphenol group, <i>Polyhedron</i>, 2017, 127, 512-519.</li> <li>4. E.R. Milaeva, V.Yu. Tyurin, D.B. Shpakovsky, A.A. Moiseeva, Yu.A. Gracheva, T.A. Antonenko, V.V. Maduar, D.I. Osolodkin, V.A. Palyulin, E.F. Shevtsova. Redox-active metal complexes with 2,2'-dipicolylamine containing ferrocenyl moiety: synthesis, electrochemical</li> </ol>

behavior and biological activity, *J. Organomet. Chem.*, 2017, 839, 60-70.

5. D.B. Shpakovsky, A.A. Shtil, V.Yu. Tyurin, E.V. Kharitonashvili, T.A. Antonenko, A.A. Nazarov, V.P. Osipova, N.T. Berberova, C. Schmidt, I. Ott, E.R. Milaeva. The antioxidant 2,6-di-*tert*-butylphenol moiety attenuates the pro-oxidant properties of the auranofin analogue. *Metallomics*, 2018, 10, 406-413.

6. T.A. Antonenko, D.B. Shpakovsky, M.A. Vorobyov, Yu.A. Gracheva, E.V. Kharitonashvili, L.G. Dubova, E.F. Shevtsova, V.A. Tafeenko, L.A. Aslanov, A.G. Iksanova, Yu.G. Shtyrlin, E.R. Milaeva, Antioxidative vs cytotoxic activities of organotin complexes bearing 2,6-di-*tert*-butylphenol moieties, *Appl. Organomet. Chem.*, 2018, 32, e4381.

7. T.A. Antonenko, D.B. Shpakovsky, M.A. Vorobyov, Yu.A. Gracheva, E.V. Kharitonashvili, L.G. Dubova, E.F. Shevtsova, V.A. Tafeenko, L.A. Aslanov, A.G. Iksanova, Yu.G. Shtyrlin, E.R. Milaeva, Antioxidative vs cytotoxic activities of organotin complexes bearing 2,6-di-*tert*-butylphenol moieties, *Appl. Organomet. Chem.*, 2018, 32, e4381.

8. Milaeva E.R., Shpakovsky D.B., Gracheva Yu A., Antonenko T.A., Ksenofontova T.D., Nikitin E.A., Berseneva D.A. Novel selective anticancer agents based on Sn and Au complexes. Mini-review. *Pure and Applied Chemistry*, 2020, том 92, № 8, с. 1201-1216.

9. Antonenko T.A., Shpakovsky D.B., Berseneva D.A., Gracheva Yu A., Dubova L.G., Shevtsov P.N., Redkozubova O.M., Shevtsova E.F., Tafeenko V.A., Aslanov L.A., Milaeva E.R. Cytotoxic activity of organotin carboxylates based on synthetic phenolic antioxidants and polycyclic bile acids. *J. Organomet. Chem.*, 2020, 909, с. 121089.

10. Osipova V., Polovinkina M., Gracheva Yu., Shpakovsky D., Osipova A., Berberova N., Antioxidant activity of some organosulfur compounds in vitro, *Arab. J. Chem.*, 2021, том 14, N 4. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2021.103068>

Верно

Милаева Е.Р. 10.06.2021

