

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 Ирины Александровны Луценко посвящена разработке эффективных подходов для синтеза координационных соединений с различными типами металлофрагментов, сочетающих ионы s- и d-металлов, установление их структурной организации методом рентгеноструктурного анализа и характеристики новых соединений различными физическими, физико-химическими методами. Одновременно с этим проведено систематическое исследование *in vitro* биологической активности полученных соединений в отношении штаммов *Mycobacterium smegmatis* и *Mycobacterium tuberculosis* и прослежена зависимость структуры и активности в ряду синтезированных противотуберкулёзных агентов.

Актуальность работы. В настоящее время в химии широкое применение находят методы конструирования полифункциональных соединений, способные проявлять одновременно разные свойства (например, магнитные и фотофизические или фотофизические и биоцидные, или магнитные, фотофизические и биоцидные и т.д.). С этой точки зрения разработка и оптимизация условий синтеза полиядерных комплексов с различными органическими лигандами, а также изучение физико-химических и биоцидных свойств несомненно находятся в активной стадии развития и представляют актуальное направление исследований для координационной химии. Открытие в ряду

синтезированных соединений противотуберкулёзных агентов со столь высокой активностью убедительно свидетельствует о высокой актуальности проведённого исследования, результаты которого фактически сформировали новый подход к созданию столь востребованных типов лекарственных соединений.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в разработке методического подхода для синтеза гетероядерных комплексов Fe(III) с s- и d-элементами, которые не удается получить с помощью классических методов. Результатом такого метода является формирование карбоксилатных комплексов Fe(III) с Ni(II), Co(II,III), Mn(II,III), Cd(II), Zn(II), Li(I). Впервые получен кластер $[\text{Fe}_8(\text{Piv})_{16}(\text{OH})_8(\text{Cd}(\text{Piv})_2)]$ с новым типом структурной организации, который отличается от известных восьмиядерных «железных колес» («Ferric wheel») тем, что ион двухвалентного металла (Cd(II)) несимметрично инкапсулирован в полости колеса в виде объемного фрагмента $\{\text{Cd}(\text{Piv})_2\}$, связанного с Fe_8 -колесом за счет ковалентных связей Cd–O, который входит в состав мостиковых гидроксо-групп, объединяющих атомы железа. Следует отметить, что путем направленного синтеза комплексов эссенциальных металлов и биологически активных лигандов получено более 30 соединений, третья часть из которых обладает высоким уровнем биологической активности *in vitro* против штаммов *Micolicibacterium smegmatis* и *Mycobacterium tuberculosis*. Данный результат представляет несомненную перспективу для дальнейшего развития указанного научного направления совместно со специализированными лабораториями микробиологического и фармакологического профиля с целью создания лекарственных кандидатов, а затем и лекарств.

Практическая значимость. Разработана гибридная методология синтеза гетероядерных комплексов Fe(III) с s- и d-элементами, сочетающая растворные методики и последующий твердофазный термолиз.

Предложенный способ позволил получить ряд соединений, характеризующихся высоким разнообразием структурных металлофрагментов, ведущих к вариациям физико-химических свойств. Такие нетривиальные результаты достигаются за счёт удаления из реакционной смеси «избыточных» органических веществ и более глубокого протекания реакции формирования гетероядерных молекул с различным соотношением металлов в металлоостове. Структурные данные опубликованных соединений включены в Кембриджский банк структурных данных (КБСД). Проведенный анализ магнитных свойств комплексов Fe(III) (температурных зависимостей χ_{MT} , ЭПР спектров и спектроскопии Мессбауэра) показал доминирование антиферромагнитных обменных взаимодействий. Наиболее эффективный спин-спиновой обмен наблюдается между парамагнитными центрами в трехъядерных фрагментах $\{Fe_2Ni\}$, $\{Fe_2Zn\}$, $\{Fe_2Co\}$. Кроме того, использование гибридного метода синтеза, сочетающего разные атмосферы термолиза (инертную и воздушную), позволило получить соединения $\{Fe-Co\}$, характеризующиеся барьерами перемагничивания ($\Delta E/K_B = 10 \text{ K}; 43 \text{ K}$), свидетельствующие о проявлении свойств молекулярных магнетиков. В результате направленного химического конструирования координационных соединений с биологически активными лигандами (производными дитиокарбаминовой и 2-фуранкарбоновой кислоты, а также N-донорными лигандами) синтезированы функциональные комплексы s- и d-элементов обладающие биологической активностью.

Результаты исследования могут быть использованы в ФГБУН Институте общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, ФГБУН Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, ФГБУН Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Институте неорганической химии им. А. В. Николаева СО РАН, международном томографическом центре СО РАН, Институте физической

химии и электрохимии РАН, Институте генетики им. Н.И. Вавилова РАН, г. Москва, ЦНИИ туберкулеза РАМН, в учебных курсах ВУЗов по профильным направлениям подготовки.

Степень достоверности и апробация результатов. Основные результаты работы опубликованы в 19 статьях в отечественных журналах из перечня рецензируемых научных журналов, включенных ВАК России в список изданий, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора химических наук; 8 статьях в международных высокорейтинговых журналах, соответствующих требованиям ВАК, а также 25 тезисах в сборниках докладов российских и международных конференций.

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 проведен обзор научной литературы по генезису функциональных металлофрагментов и дизайну координационных соединений Fe^{3+} с карбоксилатными лигандами. Во второй главе представлены используемые реагенты, описаны физико-химические и биологические методы анализа, используемые для характеристики новых комплексов, а также приведены методики их синтеза. Третья глава посвящена разработке методов синтеза гетерометаллических комплексов s- и d-металлов с анионами пивалиновой кислоты и N-донорными лигандами. При этом показаны фрагменты, обладающие перспективными магнитными характеристиками, термическими свойствами, установлена степень окисления и спиновое состояние ионов железа, входящих в состав комплекса. Полученный твердофазным термолизом базовый комплекс $[Fe_3(O)(Piv)_6]^+$, позволяет использовать его в «блочном» методе синтеза, например, пивалатом лития

(LiPiv) или AgNO_3 , что обеспечивает редкое сочетание катионов $\{\text{Fe-Li}\}$ или $\{\text{Fe-Ag}\}$. В четвертой главе рассмотрены особенности синтеза, строения, магнитные и термические характеристики комплексов, образованных ионами $\text{Co}^{2+/3+}$, Fe^{3+} , 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, в которых, в том числе, присутствуют биоцидные лиганды (например, производные дитиокарбаминовой кислоты). При этом показано, что Cu(II) , Zn(II) и Mg с анионами кислот и N-донорными лигандами формируют моно- и биядерные комплексы; соединения на основе Fe(III) и Co(II) – могут быть как моно- так и трехъядерные с различными типами металлоостовов. Наиболее перспективными с точки зрения биоактивности в отношении микобактерий являются комплексы меди, цинка и магния с фенилпиридином, фенантролином и бипиридином.

В разделе «Заключение» сделаны выводы, которые согласуются с основными достижениями диссертационного исследования. Хочу специально отметить, что диссертация написана чётко, хорошо структурирована и исчерпывающе снабжена рисунками полученных соединений, схемами реакций, табулированными материалами и другими иллюстрациями, необходимыми для предметного изложения проведённого диссертационного исследования.

По содержанию диссертации имеются следующие **замечания и вопросы:**

- 1) Необычное сочетание катионов в металлоостове наблюдается в комплексах Fe(III) с Li. В случае гексаядерного соединения **19** к двум терминальным ионам железа координируются две молекулы воды,

тогда как введение бидентатного лиганда фенантролина приводит к перестройке металлоостова в трех- (соединение **20**) и десятиядерный (соединение **21**) фрагменты. Можно ли предположить, каким будет комплекс, в случае использования в реакции монодентатных N-доноров (фенилпиридина, аминопиридина, пиридина)?

- 2) Взаимодействие диэтилдитиорбаматных комплексов ванадила с раствором AuCl_3 (в HCl) приводит к разным продуктам. Есть ли закономерности в комплексообразовании и можно ли прогнозировать состав и строение продуктов?
- 3) В диссертации и автореферате приведены данные о биологической активности полученных соединений. Было бы желательно, чтоб был и представлен анализ наблюдаемых величин в зависимости от типа включённых металлов, в особенности, с чем связана столь высокая активность комплекса золота(III) $[\text{Au}(\text{EDtc})_2\text{Cl}_2]$?
- 4) С учётом того, что полученные соединения рассматриваются в качестве возможных компонентов лекарств, было бы полезно рассмотреть данные об их химической устойчивости растворимости в различных растворителях.
- 5) В тексте диссертации имеются опечатки, например:
 - стр. 18, 2 строка сверху: вместо «их» должно быть «из»;
 - стр. 31, 1 строка снизу: ингибирование транскрипции, следует использовать «ингибированию»;
 - стр. 56, 6 строка снизу: лишняя скобка;
 - стр. 203, раздел 5.3.1, строка 8: в «Тест-система *M. smegmatis* проявляет более высокую степень устойчивости...» необходимо удалить «Тест-система».

Указанные замечания не ставят под сомнение достоверность полученных результатов и не снижают научной и практической значимости работы.

Диссертация 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 значение для развития неорганической и координационной химии.

Автореферат диссертации и опубликованные статьи полностью отражают содержание диссертации. В целом, исходя из вышеизложенного, считаю, что диссертация Луценко Ирины Александровны «Химическое конструирование новых полифункциональных моно- и полиядерных координационных молекул с ионами s- и d-элементов» несомненно является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области неорганической химии и химии координационных соединений. По объему выполненной работы, своей актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов, диссертация

соответствует требованиям пп. 2.1-2.4 «Положения о присуждении ученых степеней в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте 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, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.01 – неорганическая химия.

ФИО составителя: д.х.н., чл.-корр. РАН Нифантьев Николай Эдуардович

Почтовый адрес: 119991 Москва, Ленинский пр. 47

Телефон: +74991356390

Адрес электронной почты: nen@ioc.ac.ru

Наименование организации (полное/сокращенное): Государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН)

Должность: Заведующий лабораторией химии гликоконъюгатов

Чл.-корр. РАН

07.06.2021

Н.Э. Нифантьев

Подпись чл.-корр. РАН Н.Э. Нифантьева заверяю:

Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.

07.06.2021



И.К. Коршевец

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 оппонента	Нифантьев Николай Эдуардович
Шифр и наименование специальностей, по которым защищена диссертация	Доктор химических наук по специальности 02.00.10 биоорганическая химия
Ученая степень и отрасль науки	Доктор химических наук
Ученое звание	Профессор, чл.-корр. РАН
Полное наименование организации, являющейся основным местом работы оппонента	Государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН)
Занимаемая должность	Заведующий лабораторией химии гликоконъюгатов
Почтовый индекс, адрес	119991 Москва, Ленинский пр. 47
Телефон	+74991356390
Адрес электронной почты	nen@ioc.ac.ru
Список основных публикаций официального оппонента по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет	1. A.P. Tyurin, V.A. Alferova, A.S. Paramonov, M.V. Shuvalov, G.Kh. Kudryakova, E.A. Rogozhin, A.Ya. Zherebker, V.A. Brylev, A.A. Chistov, A.A. Baranova, M.V. Birykov, I.A. Ivanov, I.A. Prokhorenko, N.E. Grammatikova, T.V. Kravchenko, E.B. Isakova, E.P. Mirchink, E.G. Gladkikh, E.V. Svirshchevskaya, A.V. Mardanov, A.V. Beletsky, M.V. Kocharovskaya, V.V. Kulyaeva, A.S. Shashkov, D.E. Tsvetkov, N.E. Nifantiev, A.S. Apt, K.B. Majorov, S.S. Efimova, N.V. Ravin, E.N. Nikolaev, O.S. Ostroumova, G.S. Katrukha, O.A. Lapchinskaya, O.A. Dontsova, S.S. Terekhov, I.A. Osterman, Z.O. Shenkarev, V.A. Korshun, "Gausemycins A,B – cyclic lipoglycopeptides from <i>Streptomyces</i> sp.", <i>Angew. Chem. Int. Ed.</i> , in press, doi: 10.1002/anie.202104528 10.1002/anie.202104528 2. V.S. Dorokhova, A.G. Gerbst, B.S. Komarova, J.O. Previato, L. Mendonça Previato, A.S. Dmitrenok, A.S. Shashkov, V.B. Krylov, N.E. Nifantiev, "Synthesis and conformational analysis of vicinally branched trisaccharide β -D-Galp-(1 \rightarrow 2)-[β -D-Galp-(1 \rightarrow 3)-]- α -Galp from <i>Cryptococcus neoformans</i> galactoxylomannan", <i>Org. Biomol. Chem.</i> , 19 (2021) 2923-2931. DOI: 10.1039/D0OB02071K

3. N.E. Ustyuzhanina, M.I. Bilan, A.S. Dmitrenok, E.A. Tsvetkova, N.E. Nifantiev, A.I. Usov, «Oversulfated dermatan sulfate and heparinoid in the starfish *Lysastrosoma anthosticta*: structures and anticoagulant activity», *Carbohydr. Polym.*, 261 (2021) 117867, doi:10.1016/j.carbpol.2021.117867
4. E.A. Kurbatova, N. K. Akhmatova, A. E. Zaytsev, E. A. Akhmatova, N. B. Egorova, N. E. Yastrebova, E. V. Sukhova, D. V. Yashunsky, Y. E. Tsvetkov, N. E. Nifantiev, “Higher Cytokine and Opsonizing Antibody Production Induced by BSA-Conjugated Tetrasaccharide Related to *Streptococcus pneumoniae* Type 3 Capsular Polysaccharide”, *Front. Immunol.* 11 (2020) 578019. doi: 10.3389/fimmu.2020.578019
5. A. Chizhov, M. Gening, Y. Tsvetkov, N. Nifantiev, “Tandem electrospray mass spectrometry of cyclic N-substituted oligo- β -(1 \rightarrow 6)-D-glucosamines”, *Int. J. Mol. Sci.*, 21 (2020) 8284. doi:10.3390/ijms21218284
6. Y. E. Tsvetkov, E. Paulovičová, L. Paulovičová, P. Farkaš, N. E. Nifantiev, “Synthesis of biotin-tagged chitosan oligosaccharides and assessment of their immunomodulatory activity”, *Front. Chem.*, 9 (2020) 378 doi: 10.3389/fchem.2020.554732
7. V.B. Krylov, N.E. Nifantiev, “Synthetic carbohydrate based anti-fungal vaccines”, *Drug Discov. Today: Technol.* 35-36 (2020) 35-43. DOI: 10.1016/j.ddtec.2020.11.002
8. M.L. Gening, G.B. Pier, N.E. Nifantiev, “Broadly protective semi-synthetic glycoconjugate vaccine against pathogens capable of producing poly- β -(1 \rightarrow 6)-N-acetyl-D-glucosamine exopolysaccharide”, *Drug Discov. Today: Technol.* 35-36 (2020) 13-21. doi: 10.1016/j.ddtec.2020.09.002
9. D. Laverde, F. Romero-Saavedra, D.A. Argunov, J. Enotarpi, V.B. Krylov, E. Kalfopoulou, C. Martini, R. Torelli, G.A. van der Marel, M. Sanguinetti, J.D.C. Codée, N.E. Nifantiev, J. Huebner, “Synthetic Oligomers Mimicking Capsular Polysaccharide Diheteroglycan are Potential Vaccine Candidates against Encapsulated Enterococcal Infections”, *ACS Infect. Dis.*, 6 (2020) 1816-1826. doi:10.1021/acsinfecdis.0c00063
10. N.E. Ustyuzhanina, M.I. Bilan, A.S. Dmitrenok, A.S. Shashkov, N.M.A. Ponce, C.A. Stortz, N.E. Nifantiev, A.I. Usov, “Fucosylated chondroitin sulfate from the sea cucumber *Hemioedema spectabilis*: Structure and influence on cell adhesion and tubulogenesis”, *Carbohydr. Polym.*, 234 (2020) 115895 /doi:10.1016/j.carbpol.2020.115895
11. S.S.W. Wong, V.B. Krylov, D.A. Argunov, A.A. Karelin, J.-P. Bouchara, T. Fontaine, J.-P. Latgé, N.E. Nifantiev, “Potential of chemically synthesized oligosaccharides to precisely define the carbohydrate moieties of the fungal cell wall responsible for the human immune response. The example of the *Aspergillus fumigatus* cell wall galactomannan”, *mSphere* 5 (2020) e5:e00688-19; doi: 10.1128/mSphere.00688-19

12. E. D. Kazakova, D. V. Yashunsky, V. B. Krylov, J.-P. Bouchara, M. Cornet, I. Valsecchi, T. Fontaine, J.-P. Latgé, and N. E. Nifantiev «Biotinylated oligo- α -(1 \rightarrow 4)-D-galactosamines and their N-acetylated derivatives: α -stereoselective synthesis and immunology application», *J. Am. Chem. Soc.* 142 (2020) 1175-1179.
DOI: 10.1021/jacs.9b11703

Верно

Чл.-корр. РАН

07.06.2021

Н.Э. Нифантьев

Подпись чл.-корр. РАН Н.Э. Нифантьева заверяю:

Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.



И.К. Коршевец