

## ОТЗЫВ

члена диссертационного совета на диссертацию Соломатиной Анастасии Игоревны на тему: «**Люминесцентные циклометаллированные комплексы платины(II) для использования в биоимиджинге**», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.01 – неорганическая химия

Диссертационная работа Соломатиной Анастасии Игоревны представляет собой экспериментальное исследование, лежащее в рамках важнейшего направления современной органической, элементоорганической и координационной химии – разработки новых люминофоров для визуализации биологических объектов.

Интерес Анастасии Игоревны сосредоточен на комплексных соединениях платины(II), имеющих в своем составе циклометаллированный фрагмент. Циклометаллированные комплексы платины – это люминофоры, отличающиеся высокими квантовыми выходами люминесценции и длительным временем жизни возбужденного состояния. Эти свойства делают их перспективными соединениями для многих видов биоимиджинга, который развивается в настоящее время исключительно бурно. Это обуславливает **актуальность** данной работы.

Выбор **объектов исследования** представляется оправданным. До сих пор среди люминесцентных комплексов переходных металлов в качестве люминесцентных соединений использовались в основном производные иридия и рутения, так как многие платиновые комплексы цитотоксичны. Однако для прочных комплексов с хелатными лигандами (особенно – сильного поля) вероятность того, что соединение окажется цитотоксичным, невелика. Причина этого заключается в том, что апоптоз, который представляет собой основной механизм проявления цитотоксичности платиновых комплексов, является следствием реакции лигандного обмена и требует определенной лабильности. Поэтому циклометаллированные комплексы платины сочетают в себе многообещающие для биологии фотофизические свойства и сравнительно невысокую цитотоксичность. Также важной особенностью циклометаллированных комплексов платины является высокая вариантность возможных лигандов, а значит, и возможность плавной настройки как фотофизических, так и химико-биологических свойств соединений, что блестяще продемонстрировано диссертанткой в ее работе.

В **литературном обзоре** автор приводит необходимые сведения по всем аспектам работы – методам синтеза циклометаллированных комплексов платины, особенностям их люминесценции и применению люминесцентных комплексов для визуализации биологических объектов. В **экспериментальной части** приведены все примененные методики (как синтетические, так и аналитические), корректно описаны полученные соединения, что позволит при необходимости воспроизвести полученные результаты. Дополнительным достоинством работы, на мой взгляд, является то, что диссертантка освоила современные методы синтеза не только координационных, но и органических и металлоорганических соединений и умело их сочетает. Также производит благоприятное впечатление объем и сложность проделанной синтетической работы.

**Научная новизна** диссертации заключается в ряде важных результатов, полученных автором в рамках исследования:

- Определена природа молекулярных орбиталей, определяющих люминесценцию циклометаллированных комплексов платины(II) с N-гетероциклическими карбенами, фосфинами и димидами в качестве дополняющих лигандов;
- Экспериментально показаны (и подтверждены теоретически) пути, которые позволяют добиться сдвига люминесценции циклометаллированных комплексов платины(II) в красную область на несколько сотен нм;
- Обнаружено, что фосфин-хлоридные циклометаллированные комплексы платины(II) селективно реагируют с имидазольным фрагментом гистидина в присутствии

других аминокислот и на модельном имидазоле исследовано, как скорость и продукты этой реакции зависят от стерических и электронных свойств фосфина;

– Найдено, что комплексы с имидазолом обладают интенсивной люминесценцией в дегазированном растворе;

– Показано, что синтезированные циклометаллированные комплексы платины(II) и их белковые конъюгаты не обладают существенной токсичностью, люминофоры успешно интернализируются в клетку и распределяются в цитоплазматической области;

– Обнаружено, что некоторые конъюгаты способны выступать в качестве сенсоров на молекулярный кислород в клетках.

Эти результаты имеют **практическую значимость**, так как автором показана применимость синтезированных водорастворимых комплексов платины и конъюгатов комплексов платины с человеческим сывороточным альбумином (HSA) для люминесцентного биоимидажинга, включающего изучение живых клеток HeLa методами люминесцентной конфокальной микроскопии и PLIM, а также исследования внутриклеточной концентрации триплетного кислорода. Полученные диссертанткой данные по взаимодействию синтезированных соединений с имидазольным фрагментом позволят создать селективные сенсоры на гистидинсодержащие молекулы и чувствительные кислородные сенсоры с заданными фотофизическими свойствами, что придает работе значительную мультидисциплинарность.

Анастасия Игоревна продемонстрировала уверенное владение методами синтетического эксперимента, установления структуры органических и координационных соединений, а также изучения люминесцентных свойств координационных соединений, их биоконъюгатов и биологических объектов. Ею проделан большой объем экспериментальной работы. Использование современных физико-химических методов анализа обеспечивает **достоверность полученных результатов**. Анализируя и сопоставляя данные представленного в диссертационной работе комплекса исследований, можно сделать заключение об их взаимной согласованности.

**По работе имеются следующие вопросы и замечания:**

1. Данная работа вся посвящена циклометаллированным комплексам платины различной структуры (что следует не только из названия, но и из содержания). В то же время цель работы сформулирована более абстрактно: «создание триплетных люминофоров на основе комплексных соединений платины(II)...». Мне кажется, что в формулировке цели стоило бы добавить слово «циклометаллированных».
2. На стр. 32 автор пишет, что при агрегации комплексов «аксиальные  $5d_{z^2}$ -орбитали металлов перекрываются, образуя пару связывающих  $\sigma(\pi)$  и  $\sigma(\pi^*)$  и разрыхляющих  $\sigma^*(\pi)$  и  $\sigma^*(\pi^*)$  орбиталей». Вероятно, это опечатка, так как в результате взаимодействия двух орбиталей образуются две новые орбитали, а не больше. В данном случае перекрывание аксиальных  $5d_{z^2}$ -орбиталей приводит к появлению  $d\pi$  и  $d\pi^*$  орбиталей, как следует из рисунка 19. А образование связывающих  $\sigma(\pi)$  и  $\sigma(\pi^*)$  и разрыхляющих  $\sigma^*(\pi)$  и  $\sigma^*(\pi^*)$  орбиталей является результатом взаимодействия  $\pi$ -систем (см. тот же рисунок). Что именно из этих двух фактов хотела в данном предложении подчеркнуть диссертантка – перекрывание аксиальных  $5d_{z^2}$ -орбиталей или  $\pi$ -стекинг?
3. При синтезе комплекса  $[Pt(dbtpy)(DMSO)Cl]$  (стр. 47) указано, что дегазация реакционной смеси производилась методом заморозки/откачки. В то же время во всех остальных случаях указана просто дегазация, а при регистрации спектров люминесценции в растворах конкретизировано, что дегазация проводилась путем барботирования и продувки. Означает ли это, что указанный комплекс обладает аномально высокой чувствительностью к кислороду воздуха?
4. Как справедливо отмечено и в обзоре литературы, и в обсуждении результатов, для синтеза циклометаллированных комплексов платины  $[Pt(C^{\wedge}N)(DMCO)Cl]$  из тетрахлолоплатината калия существует несколько разных путей. Один из них исходит

напрямую из  $K_2[PtCl_4]$ , а другой связан с предварительным получением комплекса  $[Pt(ДМСО)_2Cl_2]$ . Два очень похожих комплекса ( $[Pt(btpy)(ДМСО)Cl]$  и  $[Pt(dbtpy)(ДМСО)Cl]$ ) в работе были синтезированы по-разному. С чем это связано, и какой метод оказался удобнее?

5. Есть ряд незначительных недостатков в оформлении работы:
- Многие рисунки размыты и имеют недостаточное разрешение, в некоторых случаях (например, рис. 46 на стр. 76, рис. 50 на стр. 91 или рис. 62 на стр. 93) из-за этого очень трудно разобрать, о каких структурах идет речь;
  - При описании спектров ЯМР  $^{31}P$  везде указано, что атом фосфора один. Так как это единственный сигнал в спектре, это указание, во-первых, излишне, а во-вторых, не может быть доказано;
  - Работа содержит некоторое количество опечаток (особенно, связанных с запятыми).

Сделанные замечания не носят принципиального характера и не влияют на значимость проведенной работы, выполненной на высоком научном уровне. В целом, по сути самой работы и объему экспериментального материала диссертация Соломатиной А. И. является законченным научным исследованием.

По теме диссертации опубликовано 6 статей в высокорейтинговых международных научных журналах (все – в журналах, входящих в библиографические базы данных WOS и Scopus) и тезисы 15 докладов на международных и всероссийских научных конференциях. Печатные работы полностью отражают содержание диссертации. В диссертации ясно отражен значительный личный вклад автора. На всех соавторов в диссертации даны ссылки. Результаты и выводы данной работы логичны и обоснованы.

Данная диссертация является научно-квалификационной работой, в которой в результате выполненных автором исследований выявлены закономерности создания триплетных люминофоров на основе циклометаллированных комплексных соединений платины(II) с заданными фотофизическими и физико-химическими свойствами, что позволяет классифицировать данную диссертационную работу как научное достижение в области химии неорганических люминесцентных соединений с потенциалом практического применения.

Диссертация Соломатиной Анастасии Игоревны на тему: «Люминесцентные циклометаллированные комплексы платины(II) для использования в биоимиджинге» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 01.09.2016 № 6821/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», соискатель Соломатина Анастасия Игоревна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.01 – неорганическая химия. Пункт 11 указанного Порядка диссертантом не нарушен.

Член диссертационного совета

Д. х. н, доцент, профессор

Дата 27.03.2020



Боярский В. П.