

ЗАКЛЮЧЕНИЕ диссертационного совета **24.1.225.01**,
созданного на базе Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
«Федеральный исследовательский центр
«Казанский научный центр Российской академии наук»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 21 июня 2023 г., протокол № 11

о присуждении Еникеевой Камиле Руслановне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Диалкилфосфорилпиридины и –хинолины и их комплексы с некоторыми *3d*- и *4f*-металлами» по специальности 1.4.8. Химия элементоорганических соединений принята к защите 20 апреля 2023 года, протокол № 06, диссертационным советом 24.1.225.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» (ФИЦ КазНЦ РАН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 420111, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Лобачевского, д. 2/31, приказ Минобрнауки РФ № 553/нк от 23.05.2018.

Соискатель, **Еникеева Камилу Руслановна**, 02.10.1995 года рождения, в 2018 г. окончила Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (ФГАОУ ВО «КФУ») по специальности «Фундаментальная и прикладная химия». В период подготовки диссертации соискатель **Еникеева Камилу Руслановна** являлась аспирантом очной формы обучения ФИЦ КазНЦ РАН по направлению подготовки 04.06.01 Химические науки, направленность (профиль) подготовки Химия элементоорганических соединений (02.00.08). С 2018 года

по настоящее время работает младшим научным сотрудником лаборатории фосфорорганических лигандов ИОФХ им. АЕ Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

Диссертация выполнена в лаборатории фосфорорганических лигандов ИОФХ им. АЕ Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

Научный руководитель – доктор химических наук, доцент Мусина Эльвира Ильгизовна, ведущий научный сотрудник лаборатории фосфорорганических лигандов ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

Официальные оппоненты:

Куропатов Вячеслав Александрович, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории металлокомплексов с редокс-активными лигандами Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева Российской академии наук,

Верещагина Яна Александровна, доктор химических наук, профессор кафедры физической химии, Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) Федеральный Университет дали положительные отзывы на диссертацию. В отзывах официальных оппонентов имеются следующие замечания

Куропатов В.А.: 1) На стр. 131 в рассуждении [соискателя] об уширении сигналов в спектре ЯМР под влиянием парамагнитных ионов написано, что «в предельном случае это приводит к полному исчезновению сигналов в спектре». Это терминологически неверно: сигнал становится ненаблюдаемым вследствие большой ширины, однако он не исчезает;

Верещагина Я.А.: 1) хотелось бы видеть в работе сопоставление полученных данных по строению синтезированных лигандов в растворе (где происходит

синтез) и в твердом состоянии (когда это возможно), что может оказаться полезным при оптимизации синтеза.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки **Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)**, в своем положительном заключении, составленном и подписанном доктором химических наук, главным научным сотрудником лаборатории фосфорорганических соединений ИНЭОС РАН Брелем Валерием Кузьмичом, указала, что «в работе Еникеевой К.Р. содержится решение важной для элементоорганической химии задачи по разработке эффективных методов синтеза диалкилфосфорилпиридинов, – хинолинов и их комплексов с некоторыми *3d*- и *4f*-металлами. Полученные результаты имеют ярко выраженный инновационный потенциал и представляют интерес для создания на их основе новых материалов. Диссертация соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, а ее автор Еникеева Камила Руслановна - заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.8. Химия элементоорганических соединений».

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации проводился из числа специалистов, компетентных в соответствующей отрасли науки, а именно в области химии элементоорганических соединений, координационной химии, особенно в области синтеза и исследования физико-химических свойств фосфиноксидных лигандов и комплексов переходных металлов, в том числе обладающих люминесцентными и каталитическими свойствами, обосновывался их публикационной активностью в области координационной и элементоорганической химии и способностью дать профессиональную оценку новизны и научно-

практической значимости рассматриваемого диссертационного исследования.

На автореферат диссертации поступило 5 отзывов, все положительные.

Отзывы получены от:

- 1) д.х.н. Скатовой А.А. и к.х.н. Москалева М.В. (Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН); *отзыв содержит вопросы, касающиеся образования различных форм димерных комплексов марганца(II), влияния природы противоиона на структуру комплексов меди(II), геометрической конфигурации катиона металла в комплексах меди(II) и марганца(II), окислительно-восстановительной реакции при синтезе комплекса иттербия(III);*
- 2) д.х.н. Корнева А.Н. (Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН); *без замечаний;*
- 3) д.х.н. Соколова М.Н. (Институт неорганической химии имени А.В. Николаева СО РАН); *без замечаний;*
- 4) к.х.н. Баширова Д.А. и д.х.н. Конченко С.Н. (Институт неорганической химии имени А.В. Николаева СО РАН); *отзыв содержит вопросы, касающиеся строения и окислительно-восстановительной реакции получения комплекса иттербия(III) а также разницы в каталитической активности комплексов Ni(II) и Mn(II);*
- 5) д.х.н. Артемьева А.В. (Институт неорганической химии имени А.В. Николаева СО РАН); *отзыв содержит вопросы, касающиеся особенностей и/или закономерностей в кристаллических структурах изученных комплексов, а также выбора тетрафтороборатов в качестве источников металлов во многих реакциях.*

Соискатель является соавтором 10 статей, из них 6 статей по теме диссертации, которые опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Работы написаны соискателем в соавторстве с другими исследователями, личный вклад

диссертанта заключается в выполнении основной части экспериментальной работы, в анализе литературных данных и обобщении полученных результатов.

Опубликованные работы соискателя:

1. Shamsieva, A. V. Synthesis of 1-Pyridylphospholane-1-Oxides and their Ni(II) Complexes / A. V. Shamsieva, E. I. Musina, **K. R. Trigulova**¹, A. A. Karasik, O. G. Sinyashin // *Phosphorus, Sulfur, Silicon and the Related Elements*. – **2016**. – V. 191. – P. 1630-1631, DOI: 10.1080/10426507.2016.1223658

2. Shamsieva, A. V. Synthesis of water-soluble bis-N,O-chelate nickel(II) complexes based on new ligands — P-pyridyl-containing phospholane oxides / A. V. Shamsieva, **K. R. Trigulova**, R. R. Fayzullin, V. V. Khrizanforova, Yu. H. Budnikova, E. I. Musina, A. A. Karasik // *Russian Chemical Bulletin, International Edition*. – **2018**. – V. 67. – P. 1206—1211, DOI: 10.1007/s11172-018-2203-7

3. Zueva, E. M. Insight into the influence of terminal ligands on magnetic exchange coupling in a series of dimeric copper(II) acetate adducts / E. M. Zueva, M. M. Petrova, A. V. Shamsieva, **K. R. Trigulova**, E. I. Musina, R. R. Fayzullin, A. S. Bogomyakov, V. I. Ovcharenko, A. A. Karasik // *International Journal of Quantum Chemistry*. – **2019**. – P. e26145, DOI: <https://doi.org/10.1002/qua.26145>

4. **Trigulova, K. R.** Copper(II) Complexes with N,O-Hybrid Ligands Based on Pyridyl-Containing Phospholane Oxides / **K. R. Trigulova**, A. V. Shamsieva, R. R. Fayzullin, P. Lonneck, E. Hey-Hawkins, A. D. Voloshina, E. I. Musina, A. A. Karasik // *Russian Journal of Coordination Chemistry*. - **2020**. – V. 46. - P. 600–607, DOI: 10.1134/S1070328420090055

5. **Trigulova, K. R.** Copper(II) and manganese(II) complexes based on a new N,O-chelating ligand bearing the 1,3,5-diazaphosphorinane moiety / **K. R. Trigulova**, A. V. Shamsieva, A. I. Kasimov, I. A. Litvinov, S. K. Amerhanova, A. D. Voloshina, E. I. Musina, A. A. Karasik // *Russian Chemical Bulletin, International Edition*. – **2022**. - V. 71. – P. 1420—1421, DOI: 10.1007/s11172-022-3547-6

¹ Фамилия Тригулова (Trigulova) была изменена на «Еникеева» (Enikeeva) 22.07.2022 года

6. **Enikeeva, K. R.** Pyridyl-containing phosphine oxides and their chelate copper(II) complexes / **K. R. Enikeeva**, A. V. Shamsieva, A. I. Kasimov, I. A. Litvinov, A. P. Lyubina, A. D. Voloshina, E. I. Musina, A. A. Karasik // *Inorganica Chimica Acta*. – 2023. – V. 545. – P. 121286, DOI: 10.1016/j.ica.2022.121286

Диссертационная работа не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

1. **Разработаны** методики синтеза новых пиридил- и хинолилсодержащих фосфиноксидов циклического и ациклического строения с алкильными заместителями у атома фосфора с 1,4- и 1,5-расположением N,O-донорных центров и установлена их структура в растворе и кристаллическом состоянии.
2. **Разработаны** методики синтеза широкого ряда моно-, би- и трехъядерных нейтральных и заряженных комплексов марганца(II), никеля(II), меди(II), цинка(II), лантаноидов(III) на основе диалкилфосфорилпиридинов и -хинолинов и установлена их структура. Комплексы 3*d*-металлов являются преимущественно бис-N,O-хелатными; трис-N,O-хелатные комплексы образуются только на основе ациклических 1,4-лигандов с $[\text{Ni}(\text{CH}_3\text{CN})_4(\text{H}_2\text{O})_2](\text{BF}_4)_2$ и $\text{Zn}(\text{BF}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ и 1,5-N,O-лигандов, реализующих большие хелатные углы, с $\text{Zn}(\text{BF}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Геометрия координационного окружения меди в комплексах со стерически незагруженными 1,4- и 1,5-N,O-диалкилфосфорилпиридинами зависит от координирующей способности противоиона: октаэдрическая для тетрафтороборатов и тригонально-бипирамидальная или квадратно-пирамидальная для хлоридов. При взаимодействии с галогенидами 4*f*-металлов в анаэробных условиях образуются комплексы, в которых лиганды выступают в качестве

бидентатных; в аэробных условиях реализуется монодентатная координация диалкилфосфорилпиридинов и -хинолинов и внедрение молекул воды в координационную сферу.

- 3. Выявлена** синглетная эмиссия диалкилфосфорилпиридинов и -хинолинов при 362 – 505 нм за счет внутрелигандных π - π^* переходов, батохромный сдвиг максимумов эмиссии на 12-98 нм и квантовые выходы до 5% в их комплексах Mn(II) и Zn(II). Комплексы лантаноидов(III) обладают интенсивной триплетной люминесценцией в красной при 576 – 702 нм (для комплексов Eu(III)) и зеленой при 488 – 621 нм (для комплексов Tb(III)) области спектра с миллисекундными временами жизни и квантовыми выходами 1-12%, обусловленной металлоцентрированными f - f -переходами.
- 4. Установлено**, что комплексы марганца(II) на основе диэтил(пиридин-2-ил)фосфиноксида и диизопропил(пиридин-2-илметил)фосфиноксида являются эффективными катализаторами электрохимического синтеза водорода с использованием $DMFH^+$ в качестве источника протонов. Отношение максимума тока нового пика к току пика восстановления комплексов $I_{кат}/I_{пика}$ для них составило 13.9 и 17.7 соответственно.
- 5. Установлено**, что N-гетероциклсодержащие фосфиноксиды не проявляют цитотоксичность в отношении нормальных клеточных линий Chang Liver, а хелатирование с ионом металла преимущественно усиливает цитотоксичность лигандов по отношению к раковым клеткам HuTu80 и M-HeLa. Диизопропилфосфорилхинолин и P-пиридил-P-оксид 1,3,5-диазафосфоринан и их металлокомплексы проявляют наибольшую цитотоксичность по отношению к клеткам M-HeLa и HuTu80 с высокими индексами селективности, превышающими индексы селективности стандартных препаратов сравнения тамоксифена, доксорубина, олигомицина, 5-фторурацила и сорафениба.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **впервые** показана возможность некаталитического нуклеофильного

замещения диалкилфосфинистыми кислотами в активированном пиридине с образованием пиридилзамещенных фосфиноксидов;

- **выявлены** структурные особенности и установлены характеристические спектральные признаки строения новых N-гетероциклсодержащих фосфиноксидов циклического и ациклического строения с алкильными заместителями у атома фосфора с 1,4- и 1,5-расположением N,O-донорных центров;
- **выявлены** закономерности влияния структуры лигандов на структуры образующихся комплексов: N-гетероциклсодержащие фосфиноксиды проявляют бидентатную и, реже, монодентатную координацию, при этом количество координирующих ион металла лигандов определяется размером хелатного угла и стерической загруженностью и гибкостью лиганда;
- **выявлено** влияние стерической загруженности лигандов на цитотоксическую активность как лигандов, так и их комплексов переходных металлов: диизопропилфосфорилхинолин и P-пиридил-P-оксид 1,3,5-диазафосфоринан и их производные проявляют наибольшую цитотоксичность по отношению к клеткам M-HeLa и HuTu80 с высокими индексами селективности;
- впервые **установлено**, что диалкилфосфорилпиридины и -хинолины обладают синглетной люминесценцией в сине-зеленой области спектра ($\lambda_{em} = 362 - 505$ нм), а их комплексообразование с ионами Zn(II) приводит к увеличению квантового выхода эмиссии. Комплексы Ln(III) на основе вышеуказанных лигандов люминесцируют при $\lambda_{em} = 488 - 702$ нм, увеличение квантового выхода наблюдается при переходе от аквакомплексов с O-монодентатной координацией фосфиноксида к хлорокомплексам с хелатной N,O-координацией фосфиноксида.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- **Разработаны** методики синтеза новых диалкилфосфинов и диалкилфосфиноксидов с пиридилным и хинолильным фрагментом при атоме фосфора, позволяющие получать N,P(O)-лиганды с высокими выходами, в частности, предложена новая методика синтеза диалкил(пиридин-2-ил)фосфинов, основанная на нуклеофильном замещении к активированному пиридин N-оксиду. Выявлено, что N-гетероциклсодержащие диалкилфосфиноксиды являются органическими эмиттерами.
- **Разработаны** методики синтеза комплексов диалкилфосфорилпиридинов и -хинолинов с 3*d*-переходными металлами (Mn(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II)) и 4*f*-металлами (Eu(III), Tb(III), Yb(III)) на основе диалкилфосфорилпиридинов и -хинолинов. Синтезированные комплексы являются эмиттерами в синем, красном и зеленом диапазоне видимого света.
- **Обнаружена** цитотоксическая активность диалкилфосфорилпиридинов и -хинолинов и их комплексов Mn(II), Ni(II), Cu(II) и Zn(II) в отношении раковых клеточных линий M-HeLa ($IC_{50} = 13.1 \pm 1.1 - 100$ мкМ) и NuTu80 ($IC_{50} = 9.4 \pm 0.7 - 100$ мкМ), при этом подавляющее большинство соединений не проявляют цитотоксичность в отношении нормальных клеточных линий Chang Liver ($46.3 \pm 3.7 - 577$ мкМ) по сравнению со стандартными противоопухолевыми препаратами, что делает их перспективными для более глубокого исследования. Комплекс меди(II) на основе диизопропилфосфорилхинолина и комплекс цинка(II) на основе P-оксида 1,3,5-диазафосфоринана среди исследованных соединений являются самыми высокоселективными в отношении клеточных линий NuTu80 с индексами селективности $SI = 15$ и 17 соответственно, что превышает индексы селективности препаратов сравнения тамоксифена, доксорубицина, олигомицина, 5-фторурацила и сорафениба.

- **Обнаружено**, что комплексы марганца(II) на основе 1,4- и 1,5-N,O-лигандов являются эффективными катализаторами электрохимического синтеза водорода: отношение максимума тока нового пика к току пика восстановления комплексов $I_{\text{кат}}/I_{\text{пика}}$ для них составило 13.9 и 17.7 соответственно.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

достоверность результатов подтверждается обоснованным использованием экспериментальных данных, полученных с применением комплекса физико-химических и физических методов исследования. Данные, полученные разными методами, не противоречат друг другу, взаимно согласованы и соответствуют литературным данным.

Личный вклад соискателя заключается в выполнении основной части экспериментальной работы по диссертации, в анализе литературных данных и обобщении полученных результатов, участии в подготовке публикаций по теме диссертационного исследования, в апробации результатов на конференциях.

В ходе заседания критических замечаний высказано не было. Соискатель аргументированно ответила на все заданные вопросы.

На заседании 21 июня 2023 года диссертационный совет принял решение присудить Еникеевой Камиле Руслановне ученую степень кандидата химических наук за решение научной задачи, заключающейся в получении новых диалкилфосфорилпиридинов и -хинолинов и их комплексов с некоторыми 3d- и 4f-металлами для выявления потенциала их каталитических, биологических и люминесцентных свойств для практического применения, интерпретации наблюдаемых явлений и выявления закономерностей «структура – люминесцентные свойства».

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 7 докторов наук по специальности 1.4.8. Химия элементоорганических соединений, участвовавших в заседании, из 25

человек, входящих в состав совета, проголосовали за – 20, против – нет,
недействительных бюллетеней – нет.

Председатель совета,
академик

Синяшин Олег Герольдович

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук

Торопчина Асия Васильевна

21.06.2023