

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію **Овчаренко Аліни Олександрівни**

«Синтез та властивості координаційних сполук $Re(III)$

з протеїногенними амінокислотами»,

представлену на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук

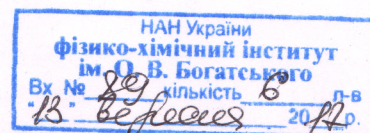
за спеціальністю 02.00.01 – неорганічна хімія

Дисертаційну роботу Овчаренко Аліни Олександрівни присвячено вирішенню однієї з важливіших наукових проблем сучасної координаційної хімії – синтезу та дослідженню кластерних сполук перехідних металів з біолігандами. Кінцевою метою цих досліджень було проведення селективного синтезу біядерних кластерних сполук ренію(III) різних структурних типів з протеїногенними амінокислотами як потенційних біологічно активних малотоксичних речовин.

Кластери перехідних металів є складним класом неорганічних сполук, які привертають все більшу увагу дослідників. По-перше, на відміну від моноядерних комплексів, вони демонструють велике різноманіття координаційних можливостей, що призводить до широкого спектру кристалічних структур з незвичайними властивостями. По-друге, такі сполуки можна спрямовано модифікувати як через заміну окремих атомів в кластерному ядрі, так і варіюванням природи лігандів та зовнішніх протиіонів. Це дозволяє розглядати кластерні сполуки як модельні об'єкти для вивчення природи міжатомної взаємодії та з'ясування ролі окремих елементів у певних властивостях матеріалів зі складною атомною та електронною структурою.

Комплексні сполуки на основі ядра диренію(III) викликають великий інтерес як малотоксичні сполуки, які виявляють протипухлинну, антиоксидантну, гепато- та нефропротекторну дію. Поєднання цього ядра та протеїногенних амінокислот може призвести до появи нових та підсилення існуючих властивостей. На даний момент літературних даних щодо комплексів перехідних елементів з почверним зв'язком метал-метал, які розглядаються в представленій роботі, дуже мало, що пов'язано з синтетичними труднощами їх отримання та виділення через значну гігроскопічність та недостатню термічну стійкість лігандів. З цієї точки зору **дисертаційна робота Овчаренко А.О. є актуальною** і відповідає сучасному науковому рівню та перспективному напрямку досліджень в галузі хімії координаційних сполук.

Представлена робота є частиною серії досліджень, що проводяться на кафедрі неорганічної хімії ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет» в рамках держбюджетних НДР «Кластерні сполуки та наноструктурні системи на основі



перехідних елементів IV-VII груп для нових біоактивних та функціональних матеріалів» (№ ДР 0111U000111, 2011-2013 рр.), «Синтез та властивості гетерогенних координаційних та гібридних систем і матеріалів» (№ ДР 0111U001121, 2011-2015 рр.), «Координаційні сполуки Re(I,III) та Zr(IV) як основа для синтезу нових біологічно активних речовин та функціональних матеріалів» (№ ДР 0114U002488, 2014-2016 рр.)

Дисертація написана українською мовою і викладена на 171 сторінці машинописного тексту (16 сторінок у додатках), вона складається із вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел (178 найменувань) та додатків, містить 69 рисунків та 15 таблиць.

Обґрунтованість наукових положень, висновків та рекомендацій, які сформульовані і представлені в дисертаційній роботі Овчаренко А.О. підтверджена та забезпечена цілим рядом комплексних заходів при її виконанні. Зокрема, вмілим підбором використаних методів аналізу, коректністю трактувань отриманих результатів, узгодженням їх з літературними даними, високою ефективністю розроблених методик синтезу нових координаційних сполук диренію(III) з протеїногенними амінокислотами. Необхідно визнати авторські формулювання наукової новизни та практичного значення роботи достатньо чіткими і коректно обґрунтованими.

В огляді літератури (першому розділі) проведено розгорнутий аналіз літературних даних щодо стану сучасної координаційної хімії координаційних сполук ренію (III), у тому числі з почверним зв'язком метал-метал. Проаналізовано основні способи координації амінокислот до центрального атому а також доведено, що електронна абсорбційна спектроскопія може бути використана як надійний метод ідентифікації різних структурних типів кластерних сполук ренію (III). Зроблено висновок про перспективність вивчення їх біологічної активності, як перспективних протипухлинних препаратів. Із аналізу літератури сформульовані основні задачі та мета роботи.

Другий розділ дисертації містить дані про використані в роботі реактиви, методики синтезу і аналізу координаційних сполук, детально представлені методики фізико-хімічних методів дослідження сполук як в розчинах, так і в твердому стані. У роботі вперше синтезовано та виділено в індивідуальному вигляді 26 координаційних сполук диренію (III) з протеїногенними амінокислотами різних структурних типів. Синтезовані сполуки досліджено із залученням широкого кола сучасних фізико-хімічних методів дослідження, серед яких електронна, ІЧ- та ПМР-спектроскопія, кондуктометрія, електроспрей-мас-спектрометрія, термічний та хімічний аналіз.

Третій розділ присвячений синтезу та дослідженню взаємодії октахлородиренатів (III) та протеїногенних амінокислот. Отримані сполуки за умовами синтезу можна розділити на три групи. Перші сім сполук – октахлородиренати, в яких амінокислоти розташовані у зовнішній координаційній сфері, були отримані кип'ятінням у сильно кислому водному середовищі при відновленні перренату літію під дією станум (II) хлориду. Сполуки другої групи – вісім цис-тетрахлородиамінокарбоксилатів диренію (III) – отримували з тетрабутиламоній октахлородиренату і амінокислот у суміші ацетонітрилу та ацетону при нагріванні. При цьому спостерігалось заміщення іонів хлору у внутрішній сфері комплексів на молекули амінокислот у цвіттер-іонній формі з бідентатно-містковою координацією карбоксильних груп. В аксіальному положенні отриманих сполук знаходяться молекули ацетонітрилу, які можуть бути легко заміщені на інші O-донорні ліганди. Так, розчиненням вказаних сполук у диметилсульфоксиді та диметилформаміді та перемішуванні протягом двох діб при кімнатній температурі були отримані відповідні продукти заміщення ацетонітрилу в обох аксіальних положеннях на молекули розчинників. Окремо слід виділити синтез дихлоротетракарбоксилату диренію (III) з цистеїном, в якому, на відміну від попередніх комплексів, координуються ще дві молекули цистеїну, займаючи усі екваторіальні положення і залишаючи лише два атоми хлору в аксіальних положеннях.

Слід зазначити, що основним методом для з'ясування структурного типу отриманих сполук в даній роботі є електронна спектроскопія. Положення характеристичних смуг δ - δ^* переходів почверного зв'язку реній-реній виявилось надзвичайно чутливим та інформативним, оскільки дозволило не лише відрізнити похідні з різним ступенем заміщення іонів хлору на амінокислотні ліганди, але і відрізнити цис- та транс-ізомери. Крім того було застосоване широке коло інших методів, які підтвердили запропоновані структурні формули синтезованих сполук.

Четвертий розділ присвячено дослідженню стійкості кластерів ренію(III) у водних розчинах. Концентрацію сполук у фізіологічному розчині, що є найбільш наближеною до живих організмів середою, встановлювали спектрофотометрично у розчинах, що зберігалися за кімнатної температури на протязі більш ніж одного місяця. Найбільшу стійкість, що оцінювали за періодом напівперетворення і періодом повного розпаду синтезованих сполук, виявила сполука з цистином, що, ймовірно, координується одночасно обома карбоксильними групами. Найменшу стійкість продемонстрували метіонін, треонін та тирозин, до складу яких входять реакційноздатні гідроксильна та тіольна групи.

У п'ятому розділі спектрофотометричним методом досліджено антирадикальні властивості тетрахлородіамінокарбоксилатів диренію(III) та їх взаємодію з білком. Було виявлено, що під дією синтезованих сполук відбувається перетворення трифенілвердазильного радикалу до відповідного катіону, при цьому смуга вільного радикалу майже повністю зникає протягом 6 годин. Збереження смуги поглинання δ - δ^* переходу комплексів диренію свідчить про незмінність структури комплексів і можливість їх використання як антиоксиданту багаторазової дії.

Аналіз взаємодії комплексних сполук диренію (III) з білками проводили титруванням бичачого сироваткового альбуміну з фіксацією поглинання смуги білка в УФ-області. Було виявлено, що така взаємодія призводить до зростання поглинання до 20%. Величини отриманих констант зв'язування свідчать про зв'язування комплексних сполук альбуміном. Найбільші константи було отримано для сполук, які окрім аміногрупи містили в своєму складі N- та S-вмісні замісники (аргінін, гістидин, метіонін, триптофан). У той же час встановлено, що взаємодія білку з індивідуальними амінокислотами протікає за іншим механізмом і викликає незначне зменшення інтенсивності поглинання.

У додатках наведено акт використання результатів дисертаційної роботи в учбовому процесі, список публікацій здобувача, та винесено ІЧ-спектри отриманих комплексних сполук.

По роботі можна зробити наступні **зауваження**:

1. Методики синтезу координаційних сполук ренію, що наведені у розділі III на с. 52, 63-65, 90, а також таблиці з даними елементного аналізу варто було розмістити у другому розділі дисертації, який включає лише опис вихідних сполук і матеріалів та методів аналізу синтезованих сполук;
2. Залишається незрозумілим, чому утворення дихлоротетракарбоксилатних комплексів характерно лише для цистеїну, у той час як тетрахлородикарбоксилат на його основі не був отриманий? Чому для досить близьких цистину та цистеїну спостерігається протилежна поведінка – комплекси, який утворює цистин, не утворює цистеїн і навпаки?;
3. Як для цис-, так і для транс- ізомерів дихлоротетракарбоксилатних комплексів в спектрах поглинання присутня смуга при $\sim 16000 \text{ см}^{-1}$. Єдиною відмінністю є наявність другої слабкої смуги при 12600 см^{-1} для транс-ізомеру. Враховуючи це, чи можна на основі спектрів поглинання

стверджувати, що утворюються лише цис-ізомери? Якщо так, то в чому полягає причина такої селективності?

4. На с. 104 сказано, що підвищену стійкість у фізіологічному розчині комплексу з цистином можна пояснити наявністю в його молекулі двох карбоксильних груп, якими він може координуватися до Re_2^{6+} . Проте в такому випадку мало б відбуватися заміщення іонів хлору і поява в спектрі поглинання нових смуг, наприклад від сполук типу $Re_2(RCOO)_4Cl_2$ при 20000 cm^{-1} , чого насправді не спостерігається;
5. У розділах IV та V в багатьох місцях автор повторює одні й ті самі фрагменти тексту, замінюючи одну сполуку іншою (наприклад, на с. 114 і 116, 115 і 117). Авторіві варто було замість аналізу поведінки кожної окремої сполуки дати загальну характеристику для всіх сполук одночасно, оскільки для них були виявлені однакові закономірності при дослідженні стійкості у розчинах, антирадикальних властивостей та взаємодії з біомолекулами;
6. У тих самих розділах наведено велику кількість однотипних спектрів та залежностей, які варто було розмістити у комбінованих рисунках з позначками «а,б,в,г,д».
7. Незрозуміло, чи було зроблено автором якісь припущення про механізм взаємодії комплексів диренію(III) з альбуміном. Можливо, проведення молекулярного докінгу дало б змогу з'ясувати центри зв'язування білка і передбачити силу взаємодії з іншими, ще не синтезованими сполуками.

Вказані зауваження та побажання не можуть заперечити основної суті та основних положень дисертації, вони не зменшують наукової значимості роботи Овчаренко А.О. Достовірність експериментальних даних, обґрунтованість висновків і практична цінність роботи не викликають сумнівів. Все це свідчить про високу професійну кваліфікацію дисертанта. Результати роботи Овчаренко А.О. опубліковано у вигляді шести статей у вітчизняних наукових журналах, у тому числі в журналі «Питання хімії та хімічної технології», який індексується та реферується міжнародними наукометричними базами Scopus та Chemical Abstracts Service; а також представлено на п'яти вітчизняних всеукраїнських та міжнародних конференціях. Зміст основних положень дисертації і автореферату по суті ідентичні.

За актуальністю, рівнем наукової новизни, достовірністю отриманих результатів, обґрунтованістю висновків та наукових положень, практичною цінністю **дисертаційна робота відповідає вимогам п.10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013, №567**, а її автор, Овчаренко Аліна Олександрівна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.01-неорганічна хімія.

Провідний науковий співробітник
відділу хімії лантанідів
Фізико-хімічного інституту
ім. О.В. Богатського НАН України,
доктор хімічних наук

Підпис Н.В. Русакової засвідчую
Вчений секретар
Фізико-хімічного інституту
ім. О.В. Богатського НАН України,
кандидат хімічних наук



Н.В. Русакова

Є.В. Щабанов