

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ЗАГАЛЬНОЇ ТА НЕОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ
ІМ. В.І. ВЕРНАДСЬКОГО

ГОЛІЧЕНКО ОЛЕКСАНДР АНАТОЛІЙОВИЧ



УДК 54-386:546.719

**СИНТЕЗ, БУДОВА ТА ВЛАСТИВОСТІ КЛАСТЕРНИХ СПОЛУК РЕНІЮ(III)
З БІОЛОГІЧНОЮ АКТИВНІСТЮ**

02.00.01 – неорганічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора хімічних наук

Київ – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет» Міністерства освіти і науки України.

Науковий консультант: доктор хімічних наук, професор
Штеменко Олександр Васильович,
ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет»,
завідувач кафедри неорганічної хімії

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор
Амірханов Володимир Михайлович
Київський національний університет
ім. Тараса Шевченка,
професор кафедри неорганічної хімії

доктор хімічних наук, професор
Гельмбольдт Володимир Олегович,
Одеський національний медичний університет,
завідувач кафедри фармацевтичної хімії

доктор хімічних наук, старший науковий співробітник
Орисик Світлана Іванівна,
Інститут загальної та неорганічної хімії
ім. В. І. Вернадського АН України,
старший науковий співробітник відділу
хімії комплексних сполук

Захист відбудеться «18» жовтня 2019 р. о 10⁰⁰ годині на засіданні сесії спеціалізованої вченої ради Д 26.218.01 в Інституті загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського Національної академії наук України за адресою: 03142, Київ-142, просп. Палладіна, 32/34, конференц-зал.

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці Інституту загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського Національної академії наук України за адресою: 03680, Київ-142, просп. Палладіна, 32/34.

Автореферат розісланий «06» вересня 2019 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради



Г.Г. Яремчук

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. На сьогоднішній день відомо, що більшість металів здатні утворювати сполуки із зв'язками метал-метал. Найбільш характерні такі зв'язки для d-елементів середини рядів перехідних металів, серед яких реній займає особливе місце, оскільки його кластерні галогеніди $[\text{Re}_2\text{Cl}_8]^{2-}$ були першими сполуками, для яких довели наявність почверного зв'язку метал-метал. Крім того, реній утворює найбільшу серед інших металів кількість структурних типів біядерних кластерних сполук з таким типом зв'язку. Необхідність всебічного вивчення природи почверного зв'язку метал-метал стала поштовхом для проведення поглибленого дослідження комплексоутворення кластера Re_2^{6+} з великою кількістю різних лігандів.

Комплексні сполуки диренію(III) з галогенідними і карбоксилатними лігандами є цікавими об'єктами як з теоретичної точки зору внаслідок наявності почверного зв'язку реній-реній, так і з практичної – виявляючи протипухлинну, антирадикальну та інші види біологічної активності за низької токсичності. У зв'язку з цим, синтез нових сполук і встановлення впливу лігандного оточення кластера Re_2^{6+} на біологічну активність комплексу в цілому є актуальним завданням. Крім «традиційних» лігандів, до складу яких входять лише насичені алкільні групи, актуальним є застосування «природних» сполук, які мають власну біологічну активність та при координації до кластерного центру Re_2^{6+} здатні привносити нові та посилювати існуючі види біологічної активності.

У літературі відсутні дані щодо наявності універсальних безавтоклавних методик синтезу вихідних речовин та різних структурних типів галогенокарбоксилатів диренію(III) з високим виходом цільового продукту реакції, що не дозволяло одержувати речовини з багатьма природними лігандами, зокрема, протеїногенними амінокислотами.

Для встановлення механізму біологічної дії (зокрема антиракової) одним серед найважливіших завдань є визначення форм існування синтезованих комплексних сполук у живих організмах, їх взаємодія з біологічними макромолекулами (білки, ДНК) та їх складовими частинами (наприклад, протеїногенними амінокислотами), що дозволить прогнозувати, які речовини матимуть найефективнішу біоактивність. Дослідження такого комплексоутворення є надзвичайно актуальним, тому що на основі одержаних результатів можливе прогнозування механізму взаємодії комплексних сполук диренію(III), які мають широкий спектр біологічної активності, з біомолекулами у живих організмах.

Крім того, на теперішній момент при використанні хімічних препаратів у медицині існує ряд проблем, пов'язаних з високою токсичністю, наприклад, для цисплатину та багатьох комплексів Родію. Основною перевагою комплексних сполук диренію(III) є низька токсичність та можливість проявляти антиоксидантні властивості за рахунок почверного зв'язку метал-метал.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі неорганічної хімії ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет» і є частиною наукових досліджень кафедри у

рамках держбюджетних НДР: «Кластерні та супрамолекулярні сполуки перехідних елементів як біологічно активні речовини та матеріали для нової техніки» (державний реєстраційний номер 0108U001161, 2008-2010 рр.), «Кластерні сполуки та наноструктурні системи на основі перехідних елементів IV-VII груп для нових біоактивних та функціональних матеріалів» (державний реєстраційний номер 0111U000111, 2011-2013 рр.), «Координаційні сполуки Re(I,III) та Zr(IV) як основа для синтезу нових біологічно активних речовин та функціональних матеріалів» (державний реєстраційний номер 0114U002488, 2014-2016 рр.), «Цілеспрямований синтез сполук ренію в низьких ступенях окиснення та їх наночасток з біологічною активністю» (державний реєстраційний номер 0117U001159, 2017-2019 рр.).

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є розробка основних принципів та конкретних шляхів безавтоклавного синтезу і взаємоперетворень біядерних галогенокарбоксилатів ренію(III) різних структурних типів, встановлення впливу будови синтезованих сполук на біологічну активність та створення моделі біологічної дії кластерних сполук ренію(III) шляхом вивчення процесів їх комплексоутворення з функціональними групами речовин, що входять до складу живих організмів.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- розробити нові підходи до безавтоклавного синтезу комплексних сполук ренію(III) з почверним зв'язком метал-метал із металічного ренію або солей – перренатів;
- встановити основні принципи та розробити конкретні шляхи безавтоклавного синтезу біядерних галогенокарбоксилатів ренію(III) з алкільними та заміщеними адамантильними лігандами;
- показати можливість проведення взаємоперетворень між сполуками різних структурних типів та встановити основні закономірності, що дозволять пояснити можливість цис-транс- та транс-цис-ізомеризації екваторіальних галогенідних та карбоксилатних лігандів;
- розробити нові підходи щодо цілеспрямованого синтезу комплексних сполук диренію(III) з протеїногенними амінокислотами та іншими «природними» лігандами (ферулова, індоліл-3-оцтова кислоти, імідазол), які мають власну біологічну активність, а деякі з них є складовими частинами біологічних макромолекул;
- встановити склад і будову одержаних сполук, дослідити їх фізико-хімічні властивості;
- провести дослідження гідролізу водорозчинних цис-тетрахлориди- μ -карбоксилатів диренію(III) для встановлення можливих форм існування таких речовин у фізіологічних умовах;
- взаємодією із представниками різних класів «штучних» вільних радикалів та супероксиддисмутазою показати можливість використання комплексних сполук диренію(III) як препаратів з антирадикальною активністю та порівняти одержані дані із аналогічною дією у живих організмах;

– встановити залежність протипухлинної активності комплексних сполук диренію(III) від їх будови і природи лігандів та дослідити взаємодію синтезованих сполук з біологічними макромолекулами (білки, ДНК).

Об'єкт дослідження – синтез кластерних сполук ренію(III) та їх комплексоутворення з функціональними групами речовин, що входять до складу живих організмів.

Предмет дослідження – умови синтезу, будова, фізико-хімічні властивості, біологічна активність та модель біологічної дії кластерних сполук ренію(III).

Методи дослідження. Для вирішення поставлених завдань були використані: елементний аналіз, кондуктометрія, мас-спектрометрія, електронний парамагнітний резонанс, ІЧ-, ПМР- і електронна абсорбційна спектроскопія, рентгеноструктурний аналіз – для встановлення складу і будови комплексних сполук диренію(III), термогравиметрія – для дослідження термічних властивостей, метод "зупиненого" струменя – для вивчення швидких реакцій із вільними радикалами.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше розроблено новий безавтоклавний метод синтезу комплексних сполук диренію(III) із металічного ренію або солей – перренатів за допомогою SnCl_2 із високим виходом цільових продуктів реакції. Перевагою такого методу від раніше відомих є невисока температура проведення реакції (до 80°C) та відсутність лігандів (у першу чергу фосфатних груп), які мають власну координуючу здатність, що дає можливість одержувати галогенокарбоксилати диренію(III) різних структурних типів. Показано, що синтезовані таким чином цис- $\text{Re}_2(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Cl}_4(\text{H}_2\text{O})_2$ та $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$ є ефективними вихідними речовинами для одержання інших похідних кластеру Re_2^{6+} різних структурних типів із почверним зв'язком реній-реній, які містять галогенідні, карбоксилатні та інші ліганди. Вперше встановлені закономірності, які дозволяють пояснити можливість цис-транс- та транс-цис-ізомеризації розташування карбоксилатних лігандів.

Визначено вплив температури, природи та надлишку ліганду, рН середовища на можливість проведення керованого синтезу потрібного структурного типу галогенокарбоксилатів диренію(III) шляхом зміщення рівноваги, яка реалізується при поступовій заміні хлоридних на карбоксилатні ліганди. Показана можливість взаємоперетворень між сполуками різних структурних типів.

Вперше розроблено методики цілеспрямованого синтезу комплексних сполук диренію(III) з протеїногенними амінокислотами та іншими «природними» лігандами (ферулова, індоліл-3-оцтова кислоти, імідазол), які мають власну біологічну активність.

Вперше проведено дослідження гідролізу водорозчинних цис-тетрахлориди- μ -карбоксилатів диренію(III) для встановлення можливих форм існування таких речовин у фізіологічних умовах. Визначена залежність стійкості до гідролізу від будови комплексної сполуки, температури та рН, що дозволяє прогнозувати стабільність досліджених сполук при їх застосуванні як біологічно активних препаратів та реагентів для синтезу нових речовин.

Вперше на прикладі взаємодії комплексних сполук ренію(III) з представниками трьох класів вільних радикалів (ТФВ, Gl, ДФПГ) показано, що

комплексні сполуки диренію(III) з почверним зв'язком метал-метал можуть бути використані як препарати з антирадикальною активністю, зменшуючи при цьому інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення при різних захворюваннях у живих організмах. Доведено, що біядерний координуючий центр з почверним зв'язком реній-реній, який містить δ -компоненту, здатний у силу незначної енергії $\delta \rightarrow \delta^*$ -розщеплення відігравати роль «пастки» вільних радикалів.

Вперше встановлено залежність антиканцерогенної та антиоксидантної активності від будови комплексних сполук диренію(III) та природи ліганду. Показано, що найбільшу дію проявляють похідні Re_2^{6+} з лігандами, які мають власну біологічну активність (ферулова та індоліл-3-оцтова кислоти) та низьку токсичність.

Вперше проведено дослідження взаємодії кластерних сполук ренію(III) з біологічними макромолекулами – альбуміном та ДНК тимусу теляти. Показано, що з альбумінами утворюються комплекси білок – комплексна сполука диренію(III) зі збереженням почверного зв'язку Re-Re та нуклеофільним заміщенням аксіальних лігандів, а також лабільних хлоридних атомів в екваторіальному оточенні кластеру Re_2^{6+} . Доведено, що комплексні сполуки ренію(III) взаємодіють з ДНК, при цьому відбувається координація речовин до структурних фрагментів ДНК з утворенням поперечних зшивок, що є однією із важливих причин наявності їх протипухлинної активності. За рахунок визначення констант зв'язування вперше встановлений вплив будови похідних диренію(III) на взаємодію з білками та ДНК.

Практичне значення одержаних результатів. Практичне значення роботи підтверджується наявністю 5 патентів України на винахід за тематикою дисертаційної роботи. Розроблені основні принципи та конкретні шляхи безавтоклавного синтезу і взаємоперетворень біядерних галогенокарбоксилатів ренію(III) різних структурних типів можуть бути використані для цілеспрямованого одержання комплексних сполук диренію(III) з різними типами лігандів.

Результати вивчення процесів комплексоутворення похідних кластеру Re_2^{6+} функціональними групами речовин, що входять до складу живих організмів, можуть бути застосовані для створення моделі біологічної дії кластерних сполук ренію(III).

Встановлений вплив будови синтезованих сполук на біологічну (зокрема антиракову) активність, визначені форми їх існування у живих організмах та доведена взаємодія з біологічними макромолекулами (білки, ДНК) та їх складовими частинами (наприклад, протеїногенними амінокислотами), що дозволяє прогнозувати, які комплексні сполуки диренію(III) матимуть найефективнішу біоактивність.

Одержані спектральні характеристики галогенокарбоксилатів диренію(III) можуть бути застосовані для ідентифікації сполук схожої будови та як наглядний експериментальний матеріал при викладанні в університетах лекційних курсів та практикумів для студентів хімічних спеціальностей та у науковій діяльності наукових лабораторій та установ.

Особистий внесок здобувача. Особистий внесок здобувача є визначальним на всіх етапах дослідження і полягає в постановці цілей та завдань досліджень, у виборі об'єктів дослідження, аналізі, інтерпретації та узагальненні експериментальних даних, одержаних як самостійно, так і у співпраці з іншими

дослідниками (співавторами робіт), у підготовці публікацій. Аналіз літературних даних, синтез більшості сполук і основний об'єм їх фізико-хімічних досліджень, обробка, аналіз та узагальнення одержаних результатів виконані здобувачем особисто. Автор висловлює щире подяку науковому консультанту д.х.н., проф. Штеменку О.В. за допомогу у формулюванні наукових ідей та положень, що виносяться на захист, обговоренні дисертаційного матеріалу та значне сприяння у проведенні фізико-хімічних досліджень синтезованих речовин; усім співавторам за сприяння у роботі та цінні поради при написанні статей, а саме: д.х.н. Домасевичу К.В. (КНУ ім. Т.Г. Шевченко) та к.х.н. Омельченко І.В. (НТК «Інститут монокристалів» НАН України, м. Харків) за проведення рентгеноструктурних досліджень синтезованих речовин та допомогу в інтерпретації та публікації одержаних даних; к.х.н., доц. Кравченко А.В. (ХНУ ім. В.Н. Каразіна) за розробку методик електросинтезу катіон-радикальних солей фульваленів з комплексними сполуками ренію(III); д.х.н., проф. Стародубу В.О. (Institute of Chemistry, Jan Kochanowski University, Poland) за проведення квантово-хімічних розрахунків електронної структури ізомерних комплексів $[\text{Re}_2(\text{HCOO})_2\text{Cl}_4]$ та допомогу в їх інтерпретації; член-кор. НАН України, д.х.н., проф. Ковтуну Г. О. (Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України) та його співробітникам за можливість вивчення каталізу похідними Re_2^{6+} обриву ланцюгів окиснення бензилового спирту; к.ф.-м.н. Вороні І.П. (Інститут фізики напівпровідників НАН України, м. Київ) за реєстрацію та спільну інтерпретацію спектрів електронного парамагнітного резонансу; д.х.н., проф. Шаповалову В.В. (Донецький національний технічний університет) за допомогу у дослідженнях кінетики швидких реакцій методом «зупиненого» струменя; д.б.н., проф. Штеменко Н.І. (НТУ «Дніпровська політехніка») та колективу біохіміків за значну роботу у проведенні унікальних досліджень біологічної активності одержаних сполук та допомогу в інтерпретації одержаних результатів.

Апробація результатів дисертації. Основні результати дисертаційної роботи представлені на наступних конференціях: XXII, XXIII Международная Чугаевская конференция по координационной химии (г. Кишинев, Молдова, 2005 г., г. Одесса, Украина, 2007 г.); The XV-th Conference «Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry» (Kishinev, Moldova, 2006); III, IV Міжнародна науково-технічна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімія і сучасні технології» (м. Дніпропетровськ, Україна, 2007, 2009 pp.); The 10th International Symposium on Metal Ions in Biology and Medicine (Corsica, France, 2008); VIII Всеукраїнська конференція молодих вчених студентів та аспірантів з актуальних питань хімії (м. Харків, Україна, 2010 p.); The 5th International Symposium: abstract 5th International Symposium on Bioorganometallic Chemistry (Bochum, Germany, 2010); The 1st, 3st Symposium On Functional Metal Complexes That Bind To Biomolecules (Barcelona, Spain, 2013, Palma de Mallorca, Spain, 2016); Друга Міжнародна наукова конференція «Актуальні проблеми сучасної біохімії та клітинної біології» (м. Дніпропетровськ, Україна, 2013 p.); Всеукраїнська науково-практична конференція «Фізіолого-біохімічні і технологічні аспекти охорони навколишнього середовища» (м. Мелітополь, Україна 2013 p.); VI Всеукраїнська наукова конференція «Хімічні

Каразінські читання», (м. Харків, Україна, 2014 р.); XI Український біохімічний конгрес (м. Київ, Україна, 2014 р.); The 11th International Symposium on Crystalline Organic Metals, Superconductors and Magnets (Bad Goetting, Germany, 2015); XVI наукова конференція «Львівські хімічні читання» (м. Львів, Україна, 2017); XVII-XX Українська конференція з неорганічної хімії за участю закордонних вчених (м. Львів, Україна, 2008 р., м. Харків, Україна, 2011 р., м. Одеса, Україна, 2014 р., м. Дніпро, Україна, 2018 р.).

Публікації. За результатами дисертаційної роботи опубліковано 40 статей у наукових фахових журналах, 28 тез доповідей, 5 патентів України на винахід.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається з анотації, вступу, шести розділів, висновків та списку використаних літературних джерел, що нараховує 363 найменування. Загальний обсяг дисертації становить 393 сторінки, що містять 168 рисунків та 40 таблиць.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У *вступі* обґрунтовано актуальність теми дисертаційної роботи, визначені мета та завдання дослідження, викладені наукова новизна та практична значимість одержаних результатів.

У *першому розділі* приведено аналіз літературних даних щодо історії відкриття мультиплетних зв'язків метал-метал, особливості їх будови та сфери можливого застосування речовин, до складу яких входить почверний зв'язок реній-реній, відображені основні досягнення та перспективи координаційної хімії перехідних металів. Детально проаналізовані відомі методи синтезу та будова солей октагалогенодиренат(III)-іону, які є ефективними для застосування як вихідних речовин через її високу розчинність у багатьох полярних органічних розчинниках. Розглянуті існуючі підходи до синтезу галогенокарбоксилатів диренію(III), їх будова та реакційна здатність.

Проведено аналіз літературних джерел щодо біологічної активності координаційних сполук диренію(III) та інших перехідних металів, зроблено висновок про перспективність вивчення біологічної активності кластерних галогенокарбоксилатів диренію(III) та відсутність даних у літературі щодо залежності біоактивності від будови таких речовин. На підставі аналізу літературних даних сформульовані основні завдання та мета роботи.

У *другому розділі* наведено перелік використаних у роботі реактивів, методики одержання вихідних сполук Ренію, методики елементного аналізу координаційних сполук, фізико-хімічні методи їх дослідження у розчинах та твердому стані, спектральні характеристики.

Третій розділ присвячено синтезу, дослідженню будови та властивостей координаційних сполук ренію(III).

Безавтоклавні методи синтезу комплексних сполук диренію(III) з галогенідними та карбоксилатними лігандами різних структурних типів.

Як відновник для переводу сполук Re(VII) у похідні Re_2^{6+} пропонується застосування $SnCl_2$ – речовини, яка є доволі активним відновником за різного

середовища реакційного розчину, термічно стабільна у широкому інтервалі температур.

Оскільки комплексні сполуки ренію(III) є значно стабільнішими у кислому середовищі, взаємодію перренатів із SnCl_2 потрібно проводити у солянокислому середовищі. З літературних даних відомо, що взаємодія похідних Re(VII) із SnCl_2 у солянокислому розчині призводить до майже кількісного утворення малорозчинних похідних Re(IV) . Для зміщення рівноваги у бік утворення комплексних сполук диренію(III) взаємодію із SnCl_2 треба проводити у присутності оцтової або іншої карбонової кислоти, яка здатна виступати як бідентатний ліганд, що координується до кластеру Re_2^{6+} через карбоксильну групу та сприяє кластероутворенню за рахунок формування п'ятичленних гіперкон'югованих кілець (рис. 1).

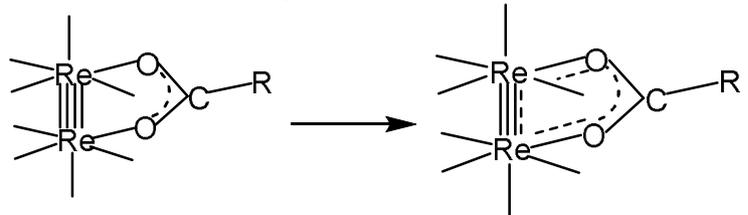
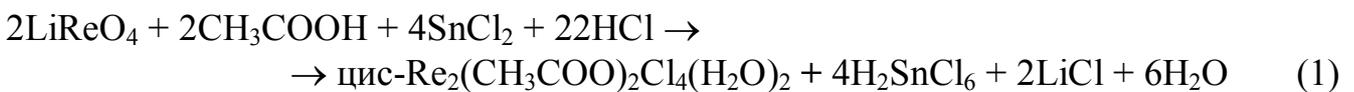


Рисунок 1 – Утворення гіперкон'югованих кілець при місточковій координації карбонової кислоти до кластеру Re_2^{6+}

Використання LiReO_4 (або перренатної кислоти) дозволяє уникнути одержання осадів побічних продуктів реакції у вигляді сполук Re(IV) через високу розчинність відповідних літєвих солей, що значно збільшує вихід цільових комплексних сполук ренію(III) (реакція 1).



Перевагою у використанні саме оцтової кислоти як ліганду для описаного вище перетворення пояснюється тим, що ацетатні групи у подальшому можуть бути доволі легко заміщені іншими, що дозволяє реалізовувати взаємоперетворення різних структурних типів похідних Re_2^{6+} . У той же час, у багатьох випадках для синтезу галогенокарбоксилатів диренію(III) як вихідної речовини через наявність лабільних хлоридних лігандів використовується $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$, який майже кількісно випадає в осад із підкислених водних розчинів октахлородиренатів, не містить залишків карбонових кислот та добре розчиняється в полярних органічних розчинниках. $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$ може бути синтезований безавтоклавним способом із $\text{цис-Re}_2(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Cl}_4(\text{H}_2\text{O})_2$ при додаванні HCl (конц.) та NBu_4Br – за цих умов відбувається майже кількісне заміщення ацетатних лігандів на хлоридні з утворенням водонерозчинного осаду (реакція 2).

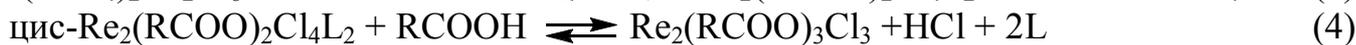


Обидві одержані сполуки $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$ та $\text{цис-Re}_2(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Cl}_4(\text{H}_2\text{O})_2$ є ефективними стартовими матеріалами для синтезу будь-яких інших галогенокарбоксилатів диренію(III). Перевагою $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$ є висока лабільність хлоридних груп, що дозволяє легко заміщувати їх на інші ліганди, відсутність

домішок ацетат-іонів та висока розчинність цієї сполуки у полярних органічних розчинниках.

Оскільки $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$ майже миттєво гідролізує у воді та у невідкислених водних розчинах, тому для проведення синтезу із водорозчинними сполуками як вихідна речовина більш ефективною є цис- $\text{Re}_2(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Cl}_4(\text{H}_2\text{O})_2$. У такому випадку відбувається заміщення залишку оцтової кислоти на інший ліганд.

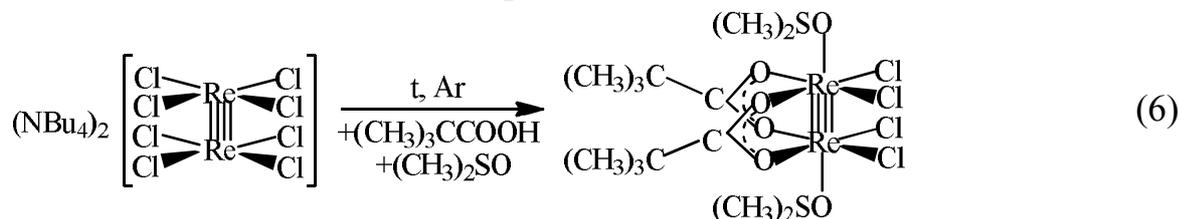
Взаємодія $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$ з карбоновими кислотами призводить до поступового заміщення хлоридних лігандів на карбоксилатні згідно реакцій 3-5.



де RCOO – залишок карбонової кислоти, L – електродонорний ліганд.

Для збільшення виходу, наприклад, $\text{Re}_2(\text{i-C}_3\text{H}_7\text{COO})_4\text{Cl}_2$, та зменшення тривалості проходження реакції 5 після 1 години кип'ятіння суміші $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$ із відповідною карбоною кислотою з утворенням синього розчину (реакція 3), наприклад, цис- $\text{Re}_2(\text{i-C}_3\text{H}_7\text{COO})_2\text{Cl}_4(\text{H}_2\text{O})_2$ проводять відгонку частини реакційного розчину із наступним додаванням відповідної карбонової кислоти, що зміщує рівновагу у бік утворення $\text{Re}_2(\text{i-C}_3\text{H}_7\text{COO})_4\text{Cl}_2$.

Розроблена безавтоклавна методика синтезу для раніше відомих алкільних похідних цис-тетрахлориди- μ -карбоксилатів диренію(III). Додавання електродонорної речовини до реакційного розчину, який містив відповідну кислоту та $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$, призводить до утворення комплексних сполук з цими лігандами у аксіальних положеннях згідно реакції 6:



Склад і будову синтезованих речовин визначали за допомогою елементного аналізу, ІЧ- та електронної абсорбційної спектроскопії. Для цис- $\text{Re}_2(\text{i-C}_3\text{H}_7\text{COO})_2\text{Cl}_4(\text{DMCO})_2$ та цис- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4(\text{DMCO})_2$ проведений рентгеноструктурний аналіз на монокристалі (рис. 2). Довжина зв'язку Re–Re дорівнює 2,2557 і 2,2450 Å, відповідно, та відповідає почверному зв'язку між атомами Ренію і практично не змінюється зі зміною будови карбоксилатних груп, як показано у порівнянні з відомими раніше сполуками. Атом Ренію знаходиться точно у площині з чотирьох атомів Оксигену (кут Re–Re–O знаходиться у діапазоні 89.05-89.97°). Два атома Оксигену з карбоксилатних груп скоординовані до двох атомів металу, формуючи таким чином пласкі п'ятичленні цикли, і утворюють практично прямі кути (міжплощинний кут 87,1°) з тими метал-карбоксилатними циклами, які примикають у молекулі. Усі зв'язки Re–O практично однакові (2,0409-2,065 Å) і їх довжина істотно не відрізняється від відомих раніше сполук. У кожній COO-групі комплексної сполуки довжини зв'язків C–O практично однакові (1,283 Å), що вказує на ефективну делокалізацію π -електронної густини у карбоксилатній групі. Викривлена октаедрична координаційна геометрія Re1 і Re2 завершується слабо

зв'язаними атомами Оксигену із лігандів диметилсульфоксиду [$\text{Re1-O6 } 2,3282(15)$ і $\text{Re2-O5} = 2,3938(15) \text{ \AA}$] у транс-положеннях до зв'язку Re–Re.

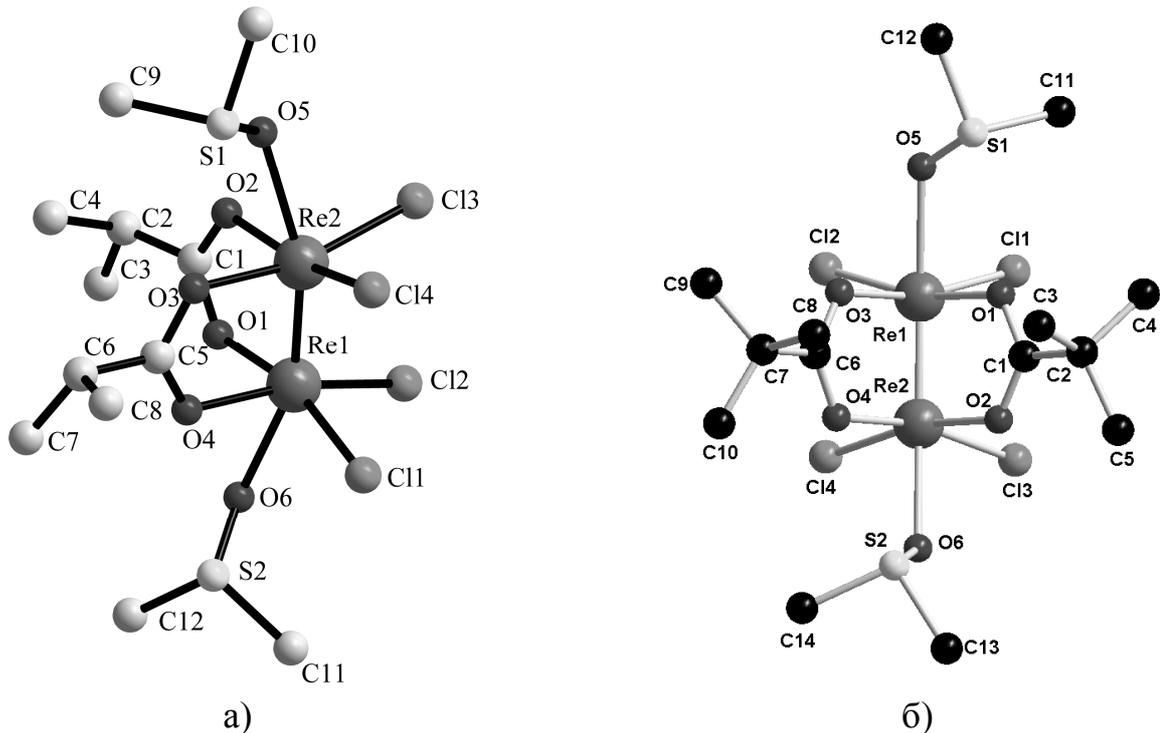


Рисунок 2 – Структура $\text{cis-Re}_2(\text{i-C}_3\text{H}_7\text{COO})_2\text{Cl}_4(\text{DMSO})_2$ (а) та $\text{cis-Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4(\text{DMSO})_2$ (б)

Для керованого синтезу цис- або транс-тетрагалогеноди- μ -карбоксилату диренію(III) важливо знати, чим визначається одержання того чи іншого ізомеру – термодинамічним або кінетичним контролем. Інформацію про це можна одержати шляхом квантовохімічних розрахунків повної енергії ізомерів певного складу. Вивчена електронна структура і повна енергія ізомерних нейтральних комплексів складу $\text{Re}_2(\text{HCOO})_2\text{Cl}_4$. Одержані дані вказують на те, що повна енергія транс-ізомеру на 3.75 еВ нижче енергії цис-ізомеру. Таким чином, перетворення $\text{cis-Re}_2(\text{HCOO})_2\text{Cl}_4 \rightarrow \text{trans-Re}_2(\text{HCOO})_2\text{Cl}_4$ супроводжується зниженням енергії на 361 кДж/моль. Це узгоджується з експериментальними даними, одержаними раніше при мас-спектральному дослідженні процесів сублимації деяких кластерних сполук ренію(III). Визначені закономірності дозволяють підтвердити те, що в ізольованому стані утворюються саме транс-тетрахлороди- μ -карбоксилати диренію(III). Але при проведенні реакцій у розчинах електронодонорних розчинників, відбувається стабілізація цис-тетрахлороди- μ -карбоксилату диренію(III). Саме дією описаних факторів можна пояснити наявність можливості цис-транс- та транс-цис-ізомеризації розташування карбоксилатних лігандів, та зобразити наступні взаємоперетворення на прикладі похідних півалевої кислоти (рис. 3).

Крім описаного вище, для існування транс- або цис-ізомера важливими є також стеричні фактори для утворення транс- або цис-галогенокарбоксилатів диренію(III). На рисунку 4 представлені фрагменти структури $\text{cis-Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4(\text{DMSO})_2$ і $\text{trans-Re}_2(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Cl}_4$.

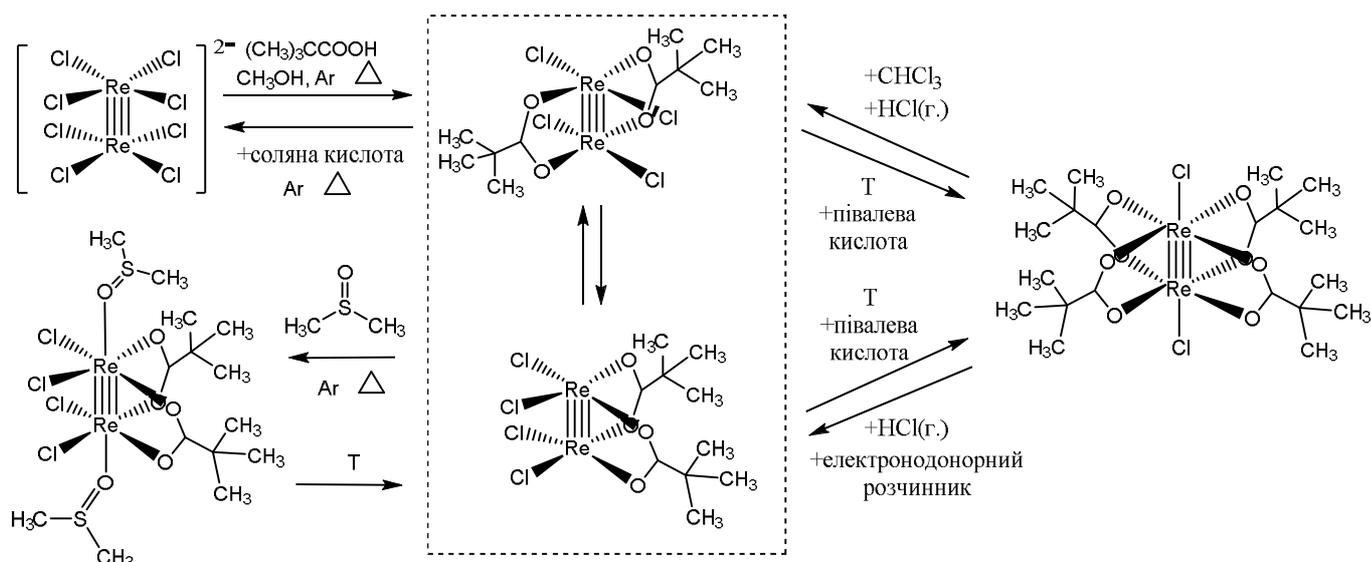


Рисунок 3 – Схема взаємоперетворень з можливою ізомеризацією цис- та транс-галогенокарбоксилатів диренію(III)

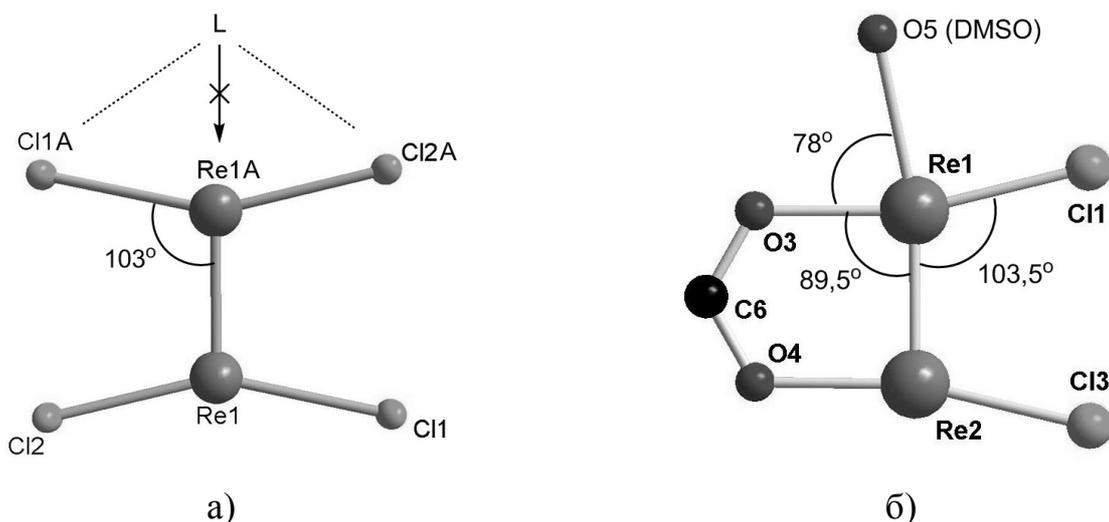


Рисунок 4 – Фрагмент структури транс- $\text{Re}_2(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Cl}_4$ (а) і цис- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4(\text{DMCO})_2$ (б) ($L = \text{DMCO}$)

На рисунку 4а видно, що два екваторіальних хлоридних ліганди перебувають у транс-положенні один до одного, при цьому кут $\text{ReReCl}_{\text{екв}}$ дорівнює $\approx 103,5^\circ$, на відміну від карбоксилатних лігандів, для яких кут $\text{ReReO}_{\text{екв}}$ практично дорівнює 90° ($\approx 89,5^\circ$). Таке розташування хлоридних лігандів викликано особливістю будови похідних кластера Re_2^{6+} , у результаті якої, наприклад, у іоні $\text{Re}_2\text{Cl}_8^{2-}$ виникають дві площини ReCl_4 , які знаходяться по відношенню одна до одної у затуленій конформації. Утворення δ -зв'язку і, як наслідок, затуленої конформації, викликає відштовхування між хлоридними лігандами, які знаходяться один під одним, що стає причиною відхилення кута $\text{ReReCl}_{\text{екв}}$ від 90° – кут стає $\approx 103,5^\circ$, що разом із значною електронегативністю хлоридних атомів ускладнює приєднання електродонорних лігандів у аксіальні положення комплексних сполук диренію(III). Підтвердженням такого припущення є також структура цис-тетрахлориди- μ -карбоксилатів диренію(III). Як видно з рисунку 4б, координація донорного атома аксіального ліганда (Оксиген у випадку ДМСО) призводить до

утворення кута O3-Re1-O5, який доволі суттєво відрізняється від 90° і дорівнює $\approx 78^\circ$. Причиною такого відхилення є значне відштовхування з боку екваторіальних хлоридних лігандів.

Кластерні сполуки ренію(III) з «природними» лігандами: феруловою та індоліл-3-оцтовою кислотами, а також протеїногенними амінокислотами

Крім «традиційних» лігандів, до складу яких входять лише насичені алкільні групи та надзвичайно стабільні 3-похідні 1-адамтанкарбонової кислоти, актуальним є застосування «природних» сполук, які мають власну біологічну активність та при координації до кластерного центру Re_2^{6+} здатні привносити нові та посилювати існуючі види біологічної активності.

Серед таких речовин особливе місце займає ферулова (Fer) та індоліл-3-оцтова кислоти (IAA), які проявляють значну біологічну (зокрема протиракову) дію за низької токсичності. Особливістю синтезу комплексних сполук диренію(III) з феруловою кислотою та IAA є необхідність враховувати незначну термічну стійкість цих речовин. Так, наприклад, ферулова кислота стійка при плавленні до температури 190°C (для IAA $163\text{--}165^\circ\text{C}$), а в розчинах більшості розчинників ці сполуки руйнуються вже при нагріванні вище 100°C , тому синтез сполук з цими лігандами проводили при температурі, яка не перевищувала 80°C .

При перекристалізації цис-тетрахлороди- μ -карбоксилата диренію(III) з феруловою кислотою із тетрагідрофурану (THF) був одержаний монокристал, який проаналізовано за допомогою прямого рентгеноструктурного аналізу (рис. 5). Довжина зв'язку Re-Re, дорівнює $2,2557 \text{ \AA}$, що відповідає почверному зв'язку між атомами Ренію і практично не змінюється зі зміною будови карбоксилатних груп. У кожній COO-групі комплексної сполуки довжини зв'язків C–O практично однакові ($1,283 \text{ \AA}$), що вказує на ефективну делокалізацію електронної густини у карбоксилатній групі.

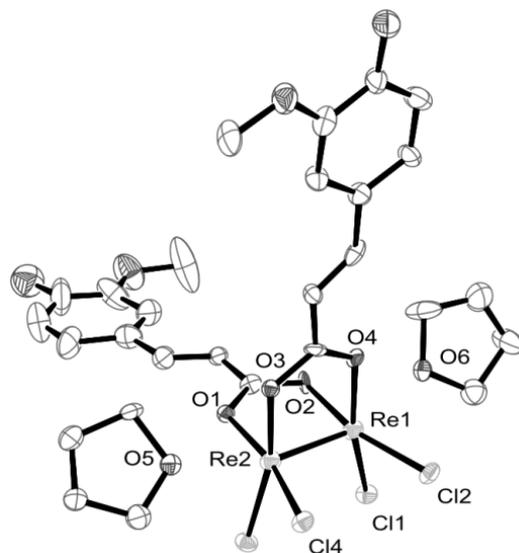
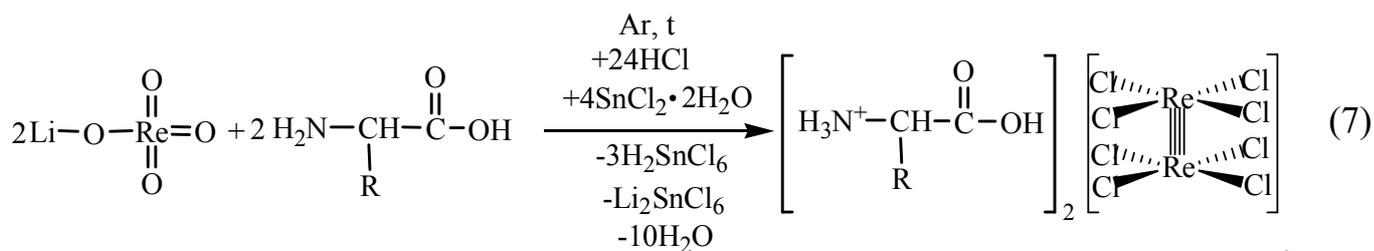


Рисунок 5 – Кристалічна структура цис- $\text{Re}_2(\text{Fer})_2\text{Cl}_4(\text{THF})_2$

Протеїногенні амінокислоти, входячи до складу білків та пептидів, відіграють надзвичайно важливу роль у живих організмах, але у літературі майже відсутні дані про одержання комплексних сполук перехідних елементів, які містять почверний зв'язок метал-метал, з такими лігандами. Це пов'язано із певними синтетичними складнощами при одержанні та виділенні в індивідуальному стані таких сполук, серед яких висока гігроскопічність та незначна термічна стійкість.

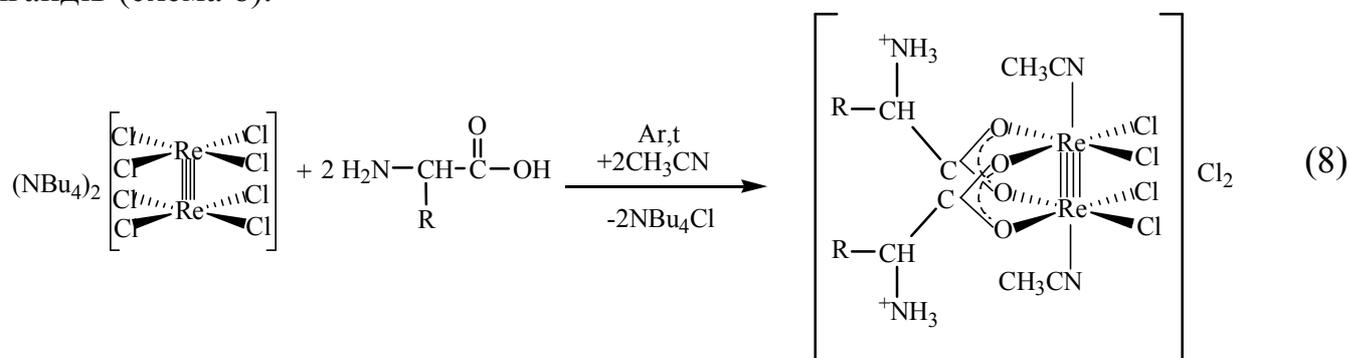
Взаємодією LiReO_4 та аргініну (Arg), гістидину (His), метіоніну (Met), треоніну (Thr), триптофану (Trp), тирозину (Tyr) та фенілаланіну (Phe) при додаванні $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ у суміші розчинників H_2O та HCl (конц.) в інертній атмосфері одержано октахлоридиренати(III) цих протеїногенних амінокислот (схема 7).



де R – функціональний залишок протеїногенної амінокислоти АК,
де АК=Arg, His, Met, Thr, Trp, Tyr, Phe.

Склад та будову комплексних сполук встановлено за допомогою елементного аналізу, вимірювання молярної електропровідності, ІЧ- та електронної абсорбційної спектроскопії.

Взаємодією $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$ з Arg, His, Met, Thr, Trp, Tyr, Phe та Cys-Cys у інертній атмосфері у суміші розчинників ацетону та ацетонітрилу одержано цистетрахлороди- μ -карбоксилати диренію(III) з молекулами ацетонітрилу як аксіальних лігандів (схема 8).



де R – функціональний залишок протеїногенної амінокислоти АК,
де АК=Arg, His, Met, Thr, Trp, Tyr, Phe, Cys-Cys.

На відміну від комплексних сполук з Arg та His, кип'ятіння $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$ з Met, Thr, Cys-Cys призводить до утворення розчину коричневого кольору, що вказує на руйнування похідних Re_2^{6+} . Це можна пояснити особливістю будови метіоніну і цистину, до складу яких входить атом S та наявністю групи $-\text{OH}$ у треоніні, що, вочевидь, впливає на стійкість комплексних сполук диренію(III). Експериментальним шляхом було встановлено, що при проходженні реакції за температури до 60°C не відбувається руйнування вихідних речовин.

Склад та будову нових комплексних сполук доведено за допомогою елементного аналізу, вимірювання молярної електропровідності, мас-спектрометрії, ПМР-, ІЧ- та електронної абсорбційної спектроскопії.

Нажаль, для описаних вище комплексних сполук диренію(III) з протеїногенними амінокислотами не вдалось одержати придатні до рентгеноструктурного аналізу монокристали, але доведена структура хлорокарбоксилатів ренію(III) з GABA та β -Ala, які були вперше одержані раніше. Для синтезу цих сполук та вирощування монокристалів була застосована модифікована методика, яка є схожою з описаною вище.

Результати, одержані у попередніх роботах, вказували на одержання у реакційних розчинах з формулою цис-[Re₂(GABA)₂Cl₄(H₂O)₂]Cl₂ та цис-[Re₂(β-Ala)₂Cl₄(H₂O)₂]Cl₂, але за умов одержання монокристалу та його аналізу за температури біля 220 К відбувається часткове або повне заміщення лабільних молекул води на хлоридні ліганди, у результаті чого рентгеноструктурний аналіз вказав на одержання речовин складу цис-[Re₂(GABA)₂Cl₅(H₂O)]Cl·2H₂O та цис-[Re₂(β-Ala)₂Cl₆]·1,5H₂O (рис. 6).

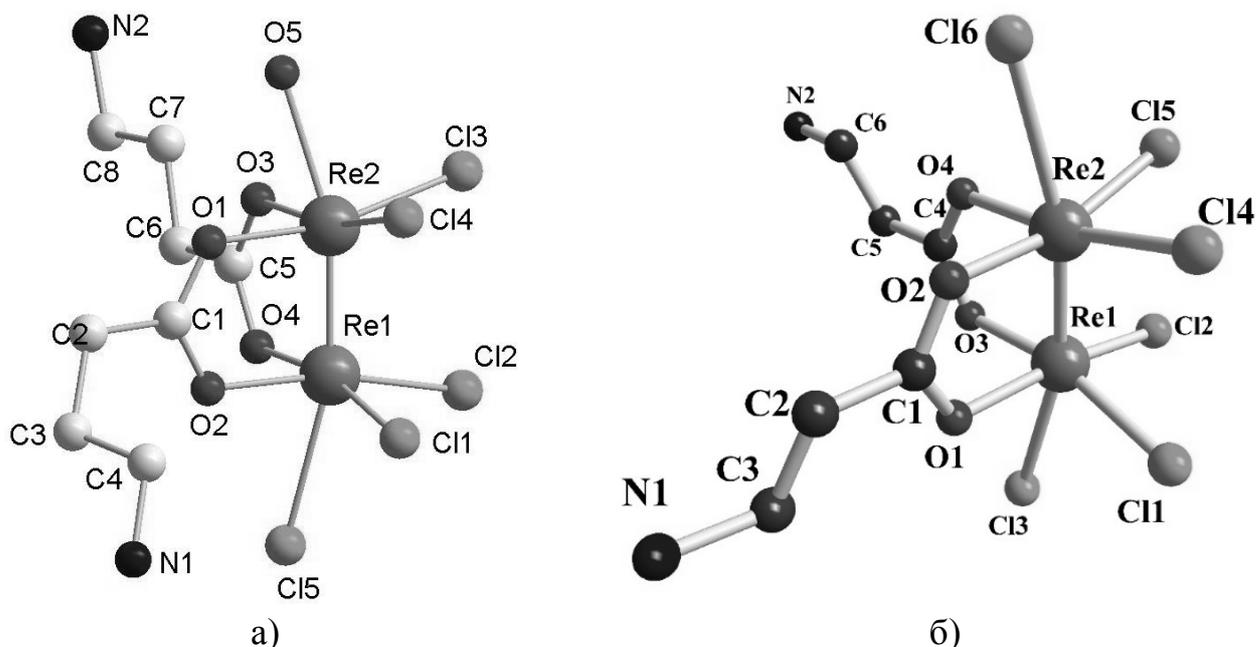
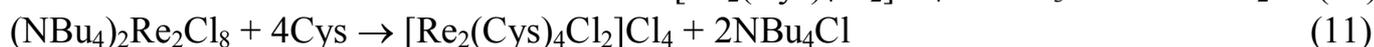
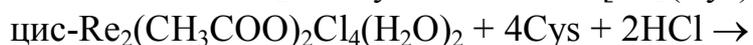


Рисунок 6 – Будова цис-[Re₂(GABA)₂Cl₅(H₂O)]Cl·2H₂O (а) та цис-[Re₂(β-Ala)₂Cl₆]·1,5H₂O (б)

Унікально важлива роль цистеїну (Cys) у живих організмах полягає у тому, що він приймає участь у формуванні цистеїнових містків у білках (за рахунок наявності –SH-групи), саме через цей факт, дослідженню взаємодії комплексних сполук ренію з цистеїном присвячена особлива увага. Взаємодія (NBu₄)₂Re₂Cl₈ з описаними вище амінокислотами (незалежно від надлишку ліганду та інших умов синтезу) призводила до утворення лише цис-тетрахлориди-μ-амінокарбоксилатів диренію(III). На відміну від інших використаних амінокислот, взаємодія (NBu₄)₂Re₂Cl₈ з цистеїном призводить до утворення осаду червоно-коричневого кольору, у ЕСП розчину якого у метанолі спостерігається наявність двох інтенсивних максимумів поглинання при 20000 см⁻¹, що відповідає δ–δ*-електронному переходу почверного зв'язку Re-Re для дихлоротетра-μ-карбоксилату диренію(III) і пік при 25000 см⁻¹, який відповідає переходу з переносом заряду L^π_{Cl}→Re. Встановлено, що такий самий осад може бути утворений не лише при взаємодії цистеїну з (NBu₄)₂Re₂Cl₈, але і при використанні LiReO₄ або цис-Re₂(CH₃COO)₂Cl₄(H₂O)₂ як вихідних речовин згідно наступних рівнянь реакції 9-11:



У ІЧ-спектрі $[\text{Re}_2(\text{Cys})_4\text{Cl}_2]\text{Cl}_4$ відсутня смуга некоординованої карбоксильної групи цистеїну, оскільки ця смуга зміщується в область 1395 см^{-1} , що доводить місточкову координацію карбоксилатної групи до кластеру Re_2^{6+} . На координацію цистеїну та протонування аміногрупи вказує наявність на ІЧ-спектрі деформаційних коливань $\delta(\text{NH}_3^+)$ при 1432 см^{-1} та $\nu(\text{NH}_3^+)$ у діапазоні $2900\text{--}3100\text{ см}^{-1}$. У цьому ж діапазоні присутні валентні коливання груп $-\text{CH}$, $-\text{CH}_2$, що підтверджує збереження карбонового скелета амінокислоти. Присутність смуги, яка відповідає вільній SH -групи (2550 см^{-1}) доводить, що конфігурація цистеїнового залишку при координації до кластеру Re_2^{6+} зберігається.

У мас-спектрі одержаної речовини спостерігаємо наявність осколкового іону, який за молекулярною масою та зарядом відповідає складу $([\text{Re}_2(\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2)_4\text{Cl}_2]\text{Cl}_3)^+$. Одержані дані свідчать про перехід цистеїну у цистин в умовах мас-фрагментації (температура – 180°C , напруга – $40\text{--}144\text{ В}$). Процес окиснення Cys широко відомий як неферментативне утворення дисульфідних зв'язків у білках, тому може відбуватися у наявних умовах. Прикладом такого перетворення у внутрішній сфері металовмісних комплексів може бути спонтанна димеризація комплексів $\text{Ni}(\text{II})$ з цистеїновмісними трипептидами на повітрі при $\text{pH}=7$ з утворенням цистинових комплексів, які містять дисульфідні зв'язки. Перехід цистеїну у цистин для одержаної комплексної сполуки ренію(III) відбувається у порівняно м'яких умовах. Карбоксилатні ліганди Cys навколо біметалічного центру Re_2^{+6} утворюють сполучену систему, що може посилити red-ox активність одержаної сполуки, додатково приймаючи до уваги антиоксидантні властивості чотирьох тіолових груп.

Можливість координації амінокислот до кластеру Re_2^{6+} відкриває перспективу для створення нових комплексів диренію(III), які містять пептиди та білки. Оскільки у білках при утворенні пептидного зв'язку така координація неможлива, тому надзвичайно важливо дослідити взаємодію комплексних сполук ренію(III) з іншими реакційними центрами альбуміну, серед яких тіолові, імідазольні, карбоксильні групи, аміногрупи, тощо. Таким чином, для прогнозування механізму взаємодії похідних диренію(III) з білками важливим є дослідження їх комплексоутворення не лише з амінокислотами, а і з їх складовими частинами, наприклад, імідазолом (Im), який входить до складу важливої протеїногенної кислоти – гістидину. Реєстрували зміну ЕСП розчину, одержаного при змішуванні $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$ з Im (рис. 7). На основі даних елементного аналізу, електронної

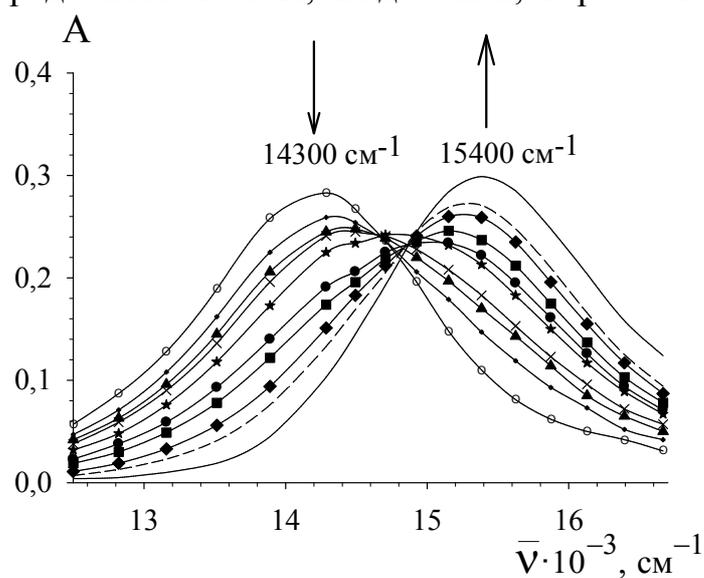


Рисунок 7 – ЕСП метанольного розчину імідазолу з $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$

абсорбційної, ПМР- та ІЧ- спектроскопії, а також визначення молярної електропровідності для одержаної комплексної сполуки можна запропонувати формулу $[\text{Re}_2(\text{Im})_4\text{Cl}_4(\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{Cl}_2$. Таким чином, показано, що комплексні сполуки ренію(III) взаємодіють з імідазолом, який є складовою частиною гістидину, у результаті чого відбувається координація імідазольного кільця до кластерного фрагменту Re_2^{6+} .

Кластерні сполуки ренію(III) з фульваленами

Дослідження взаємодії комплексних сполук ренію(III) з катіон-радикальними солями (КРС) фульваленів дозволить не лише одержати новий клас сполук, але і встановити здатність похідних диренію(III) стабілізувати стопки катіон-радикалів, моделюючи таким чином подібні взаємодії з ланцюгами біологічних макромолекул у живих організмах.

Для одержання монокристалів КРС був використаний метод електросинтезу, у результаті чого при взаємодії ЕТ (біс(етилендитіо)тетратіафульвален або BEDT-TTF) із $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$ у змішаному розчиннику 1,1,2-трихлоретан – ацетонітрил (12:1) утворюються монокристали $(\text{ET})_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$ (рис. 8) Кристалічна будова $(\text{ET})_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$,

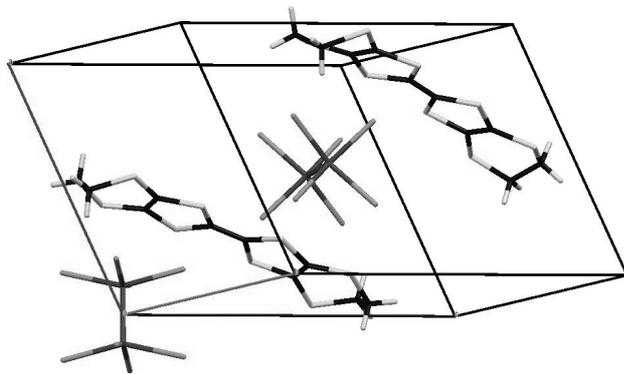


Рисунок 8 – Будова $(\text{ET})_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$

утворена катіон-радикалами ЕТ у загальних позиціях та аніонами $[\text{Re}_2\text{Cl}_8]^{2-}$. Катіони ЕТ утворюють між собою два типи стопок: ЕТ (S1-S8) – ЕТ (S1-S8) та ЕТ (S9-S16) – ЕТ (S9-S16) вздовж осі *a* елементарної комірки. Кожен з аніонів утворює по два скорочених контакти $\text{Cl}\dots\text{S}$ з кожною молекулою двох сусідніх димерів ЕТ. Довжини зв'язків $\text{Re}-\text{Cl}$ у аніоні знаходяться в межах 2,315(2) – 2,334(2) Å, а $\text{Re}-\text{Re}$ 2.2251(6) Å.

Цікавий результат був одержаний в одному з електросинтезів, який проводився за аналогічною до описаної вище методики, але як вихідну речовину застосовували $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Br}_8$. При цьому була одержана сполука $(\text{ET})[\text{Re}_2\text{Br}_6(\text{CH}_3\text{COO})] \cdot 0,5\text{C}_2\text{H}_3\text{Cl}_3$ (рис. 9). Жоден з вихідних компонентів не містив оцтову кислоту або ацетат-іони, тому єдиною можливістю для утворення ацетат-іону є гідроліз ацетонітрилу (подібний випадок був описаний раніше у літературі). Комплексні сполуки

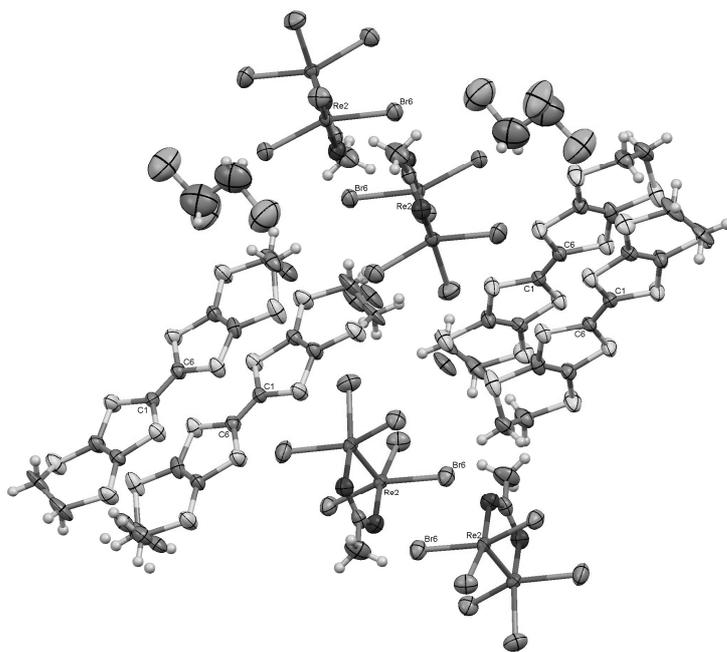


Рисунок 9 – Часткова кристалічна упаковка сполуки $(\text{ET})[\text{Re}_2\text{Br}_6(\text{CH}_3\text{COO})] \cdot 1,5\text{C}_2\text{H}_3\text{Cl}_3$

диренію(III) лише з одним екваторіальним карбоксилатним лігандом надзвичайно погано вивчені, оскільки на сьогодні доведена структура лише двох таких сполук.

Четвертий розділ присвячено дослідженню гідролізу комплексних сполук ренію(III) та встановленню гідролітичних форм, які утворюються при взаємодії з водою. Для дослідження гідролізу використовували цис-тетрахлориди- μ -алкілкарбоксилати диренію(III), які мають найкращу серед усіх подібних речовин розчинність у воді, що дорівнює близько $9 \cdot 10^{-4}$ моль/л та для яких доведена наявність різних типів біоактивності. Будова таких сполук показана на рисунку 2 та була доведена за допомогою рентгеноструктурного аналізу. Оскільки метою є вивчення поведінки комплексних сполук ренію(III) у фізіологічних умовах, тому дослідження гідролізу проводили у фізіологічній розчині 0,9% NaCl, який ізотонічний плазмі крові людини.

Аналіз ЕСП цис- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4(\text{DMCO})_2$ у фізіологічній розчині (рис. 10) показав, що протягом 22 діб спостерігається зміна характеристичного максимуму поглинання при 15870 cm^{-1} , а саме відбувалося зменшення інтенсивності цього піку без зміни його розташування, що дозволило розрахувати зміну концентрації цис- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4(\text{DMCO})_2$ з часом.

Одержані експериментальні дані графічної залежності концентрації дослідженої речовини з часом свідчать про доволі значну стійкість комплексу у фізіологічній розчині. Для цис- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4(\text{DMCO})_2$ період напівперетворення складає близько 4 діб. Одержані дані вказують на те, що при збільшенні довжини алкільної групи та її розгалуженості відбувається зменшення швидкості гідролізу, що пов'язано із зростанням позитивного індукційного ефекту $[\text{J}(\text{CH}_3-)<\text{J}(\text{C}_3\text{H}_7-)<\text{J}(\text{i-C}_3\text{H}_7-)<\text{J}((\text{CH}_3)_3\text{C-})]$ залишку карбонової кислоти.

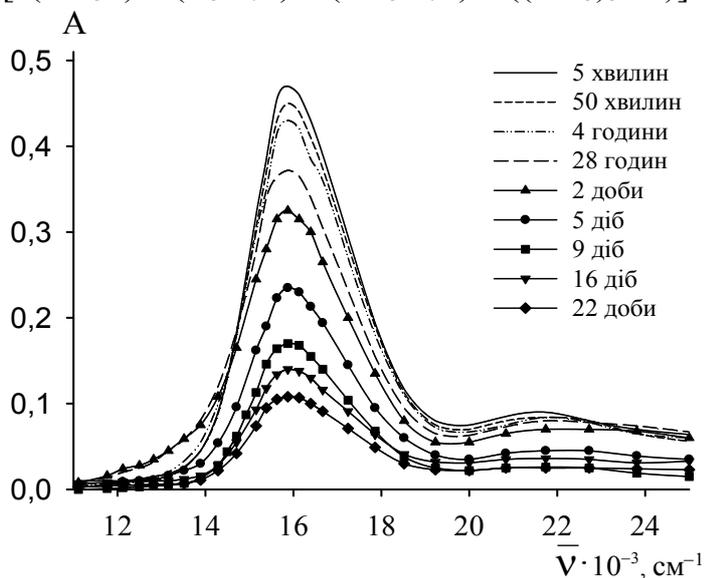


Рисунок 10 – ЕСП у фізіологічній розчині цис- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4(\text{DMCO})_2$

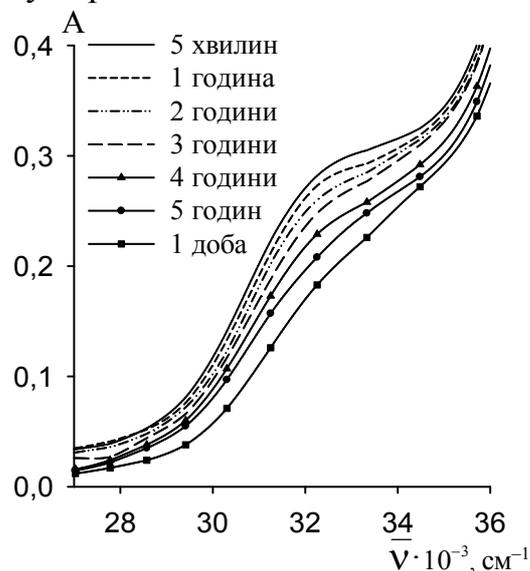


Рисунок 11 – Фрагмент ЕСП у фізіологічній розчині цис- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4(\text{DMCO})_2$

Проведене дослідження гідролізу кластерних сполук ренію(III) в УФ-області спектру (рис. 11) показало, що відбувається поступове зменшення перегіну в

області переходу з перенесенням заряду (ППЗ) $L^{\pi}_{Cl} \rightarrow Re$, що свідчить про руйнування зв'язків Re-Cl у результаті заміни хлоридних лігандів на інші групи.

Зі збільшенням концентрації іонів Cl^- (при додатковому додаванні NaCl) у 2-5 разів збільшується період напівперетворення для цис-тетрахлороди- μ -карбоксилатів диренію(III), тобто суттєво зростає стійкість цих сполук до гідролізу, що також підтверджує зроблений раніше висновок про заміщення хлоридних лігандів на перших етапах гідролізу.

Дослідження зміни рН розчину при проходженні гідролізу показало, що з часом відбувається поступове збільшення кислотності розчину (зменшення рН). Як видно з рисунку 12 залежність зміни рН від часу при гідролізі цис- $Re_2((CH_3)_3CCOO)_2Cl_4(DMSO)_2$ можна розділити на 5 ділянок (рис. 12): Для проведення аналізу зміни рН з часом при гідролізі були проведені розрахунки зміни концентрації іонів H^+ на кожній ділянці одержаної залежності і співставлення цих даних зі зміною концентрації комплексної сполуки (табл. 1).

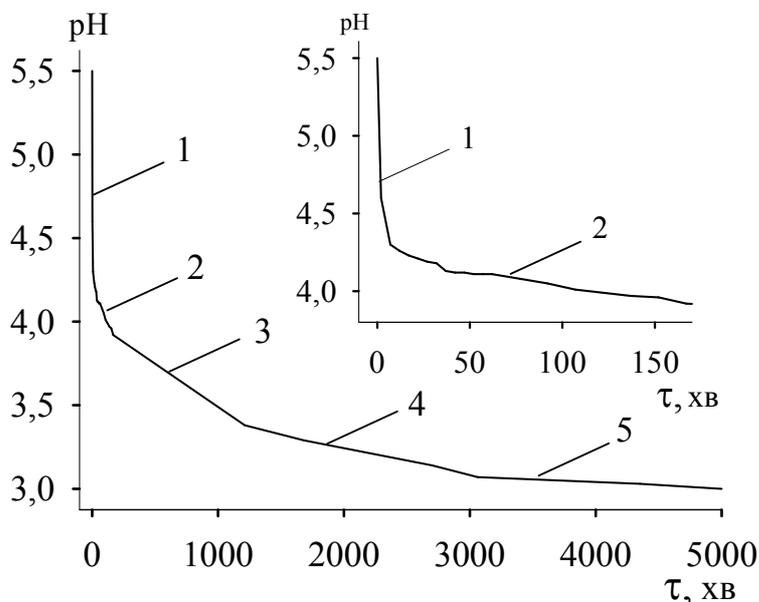


Рисунок 12 – Зміна рН розчину цис- $Re_2((CH_3)_3CCOO)_2Cl_4(DMSO)_2$ протягом 50000 хвилин ($C_M^0 = 7,96 \cdot 10^{-4}$ моль/л)

Таблиця 1 – Співвідношення зміни концентрації комплексної сполуки до зміни концентрації іонів H^+ у різні періоди часу при гідролізі

№ ділянки	$\Delta C_M(\text{компл}),$ моль/л	$\Delta[H^+],$ моль/л	$\Delta C_M(\text{компл}) : \Delta[H^+]$
1	$4,4 \cdot 10^{-5}$	$4,69 \cdot 10^{-5}$	1:1
2	$3,5 \cdot 10^{-5}$	$6,99 \cdot 10^{-5}$	1:2
3	$9,7 \cdot 10^{-5}$	$2,97 \cdot 10^{-4}$	1:3
4	$1,16 \cdot 10^{-4}$	$4,74 \cdot 10^{-4}$	1:4

Наведені розрахунки показали, що при гідролізі цис- $Re_2((CH_3)_3CCOO)_2Cl_4(DMSO)_2$ зміна концентрації іонів H^+ збільшується у порівнянні із зміною концентрації комплексної сполуки на чотирьох з п'яти ділянок на кривій залежності рН від часу (рис. 12). На кожній з ділянок 1-4, залежно від зміни рН з часом при гідролізі цис- $Re_2((CH_3)_3CCOO)_2Cl_4(DMSO)_2$, таке співвідношення відповідає кількості атомів Cl комплексної сполуки, які у розчині заміщуються на OH-групи з одночасним утворенням у розчині іонів H^+ , причому на ділянці 4 відбувається заміна всіх 4-х атомів Cl. На ділянці 5 заміщення хлоридних лігандів вже не відбувається, тому рН розчину практично не змінюється.

Таким чином, при гідролізі цис- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4(\text{DMCO})_2$ відбувається послідовна заміна атомів Cl на OH-групи у результаті приєднання води та подальшого її депротонування, що підтверджується літературними даними, наприклад, для комплексних сполук Платини. На наступних етапах гідролізу (ділянка 5) відбувається утворення оксо-речовин за рахунок відщеплення води від OH-груп комплексної сполуки, а кінцевим продуктом гідролізу є гідратований діоксид ренію $\text{ReO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$.

На користь такого маршруту гідролізу говорять також дослідження впливу інертної атмосфери на гідроліз комплексних сполук ренію(III), порівнюючи результати дослідження цього процесу на повітрі та в атмосфері аргону. На перших етапах взаємодії, де відбувається лише заміщення хлоридних лігандів, практично відсутній вплив інертної атмосфери на швидкість гідролізу. У подальшому в атмосфері аргону гідроліз проходив значно повільніше, ніж на повітрі, що підтверджує той факт, що на кінцевих стадіях процесу кисень повітря бере участь у перетвореннях сполуки Re(III) у похідні Re(IV).

Таким чином, проведені дослідження дозволяють на прикладі цис- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4(\text{DMCO})_2$ запропонувати представлену на рисунку 13 схему проходження гідролізу комплексних сполук ренію(III).

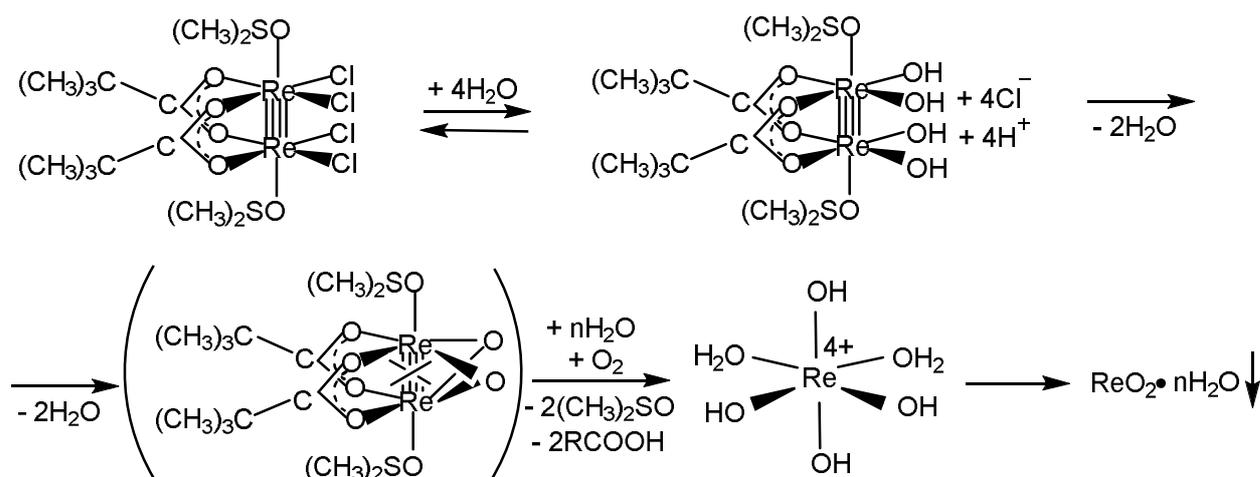


Рисунок 13 – Загальна схема маршруту проходження гідролізу цис-тетрахлориди-μ-карбоксилатів диренію(III)

Для застосування комплексних сполук ренію(III) як медичних препаратів і композиційних матеріалів потрібно не лише встановити стійкість цих речовин та запропонувати маршрут проходження гідролізу водних розчинів похідних Re_2^{6+} , а і проаналізувати вплив температури (рис. 14) та pH (рис. 15) на швидкість гідролізу для прогнозування поведінки таких сполук у живих організмах.

Встановлено, що при pH більше 10,83 цис-тетрахлориди-μ-карбоксилати диренію(III) миттєво руйнуються, при цьому одержаний розчин набуває коричнево-чорного кольору з поступовим утворенням осаду - $\text{ReO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$. Через 10 хвилин розчин стає прозорим, що свідчить про майже кількісний перехід комплексних сполук ренію(III) у похідні Re(IV) за такого значення pH. При pH=1 не відбувається зменшення половини концентрації речовини навіть через півроку.

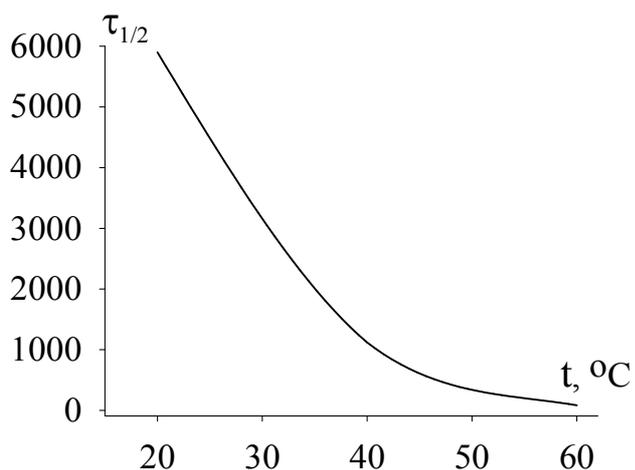


Рисунок 14 – Залежність періоду напівперетворення від температури для комплексної сполуки цис- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4(\text{DMCO})_2$, розчиненої у фізіологічному розчині

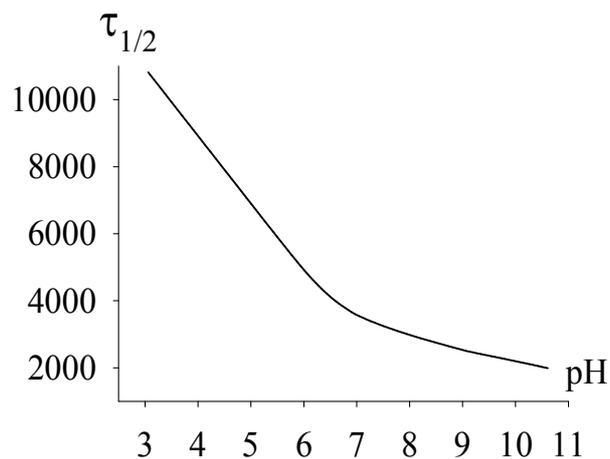


Рисунок 15 – Залежність періоду напівперетворення від pH для комплексної сполуки цис- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4(\text{DMCO})_2$, розчиненої у фізіологічному розчині

У *п'ятому розділі* представлено дослідження взаємодії комплексних сполук диренію(III) з вільними радикалами.

Одним з основних механізмів пошкодження клітин при багатьох патологічних процесах є зміна інтенсивності вільнорадикального окиснення ліпідів, яке супроводжується «радикальним вибухом» – неконтрольованим збільшенням кількості вільних радикалів. Такі процеси призводять до порушення будови і біофізичних властивостей фосfolіпідного матриксу біомембран та інших внутрішньоклітинних структур, у зв'язку з чим пошук речовин, що проявляють антирадикальну активність і сприяють нормалізації рівня перекисного окиснення ліпідів, є актуальним науковим завданням. Для встановлення антирадикальних властивостей комплексних сполук ренію(III) різних структурних типів досліджена їх взаємодія з представниками трьох різних класів вільних радикалів: вердазильні (1,3,5-трифенілвердазильний радикал – ТФВ), фенокисьні (гальвіноксил – ГІ) та гідразильні (2,2-дифеніл-1-пікрілгідразил – ДФПГ) (табл. 2).

Таблиця 2 - Будова та характеристичні максимуми поглинання вільних радикалів та відповідних їм катіонам

Тип радикалу	Вердазильні радикали	Фенокисьні радикали	Гідразильні радикали
Назва та будова радикалу	1,3,5-трифенілвердазил (ТФВ)	Гальвіноксил (ГІ)	2,2-дифеніл-1-пікрілгідразил (ДФПГ)
Максимум поглинання радикала	13900 cm^{-1} (720нм)	11428 cm^{-1} (875нм)	18518 cm^{-1} (540 нм)
Максимум поглинання катіона	18180 cm^{-1} (560 нм)	19230 cm^{-1} (520 нм)	Відсутній характеристичний максимум поглинання

Представлені у таблиці 2 вільні радикали є одними з найбільш стабільних, які обрані для виключення можливих побічних реакцій при дослідженні взаємодії із комплексними сполуками ренію(III). Для виявлення впливу почверного зв'язку на взаємодію з вільними радикалами попередньо було проведено дослідження сполук, що не містять зв'язку реній-реній. У результаті для розчинів $KReO_4$, NH_4ReO_4 , $Re(CO)_5Br$ та інших подібних речовин не виявлено зміни спектральної картини з часом при змішуванні з ТФВ-радикалом, що свідчить про відсутність руйнування радикала. Крім того, встановлено, що вільні ліганди (H_2O , CH_3COOH , Cl^- , Br^-) не руйнують радикал.

На першому етапі як середовище для дослідження антирадикальної активності застосовували 1,2-дихлоретан. Це пов'язано з високою розчинністю у ньому комплексних сполук диренію(III), а також з його слабкими електронодонорними властивостями ($DN(SbCl_5)=0$), що виключає взаємодію з радикалом і дозволяє досліджувати антирадикальну активність речовин, без впливу інших факторів.

Взаємодія похідних кластера Re_2^{6+} з 1,3,5-трифенілвердазильним радикалом

У результаті реакції з віддачею електрона ТФВ-радикал переходить у ТФВ-катион (табл. 2). Як приклад, на рисунку 16 представлені ЕСП реакційного розчину, одержаного при взаємодії ТФВ-радикала з $Re_2(C_3H_7COO)_4Cl_2$.

Аналіз одержаної спектральної картини (рис. 16) показав, що з часом зникає максимум поглинання при 13890 см^{-1} , характерний для ТФВ-радикала, а також з'являється та поступово збільшується інтенсивність максимуму поглинання при 18180 см^{-1} , що пов'язано з утворенням ТФВ-катиона.

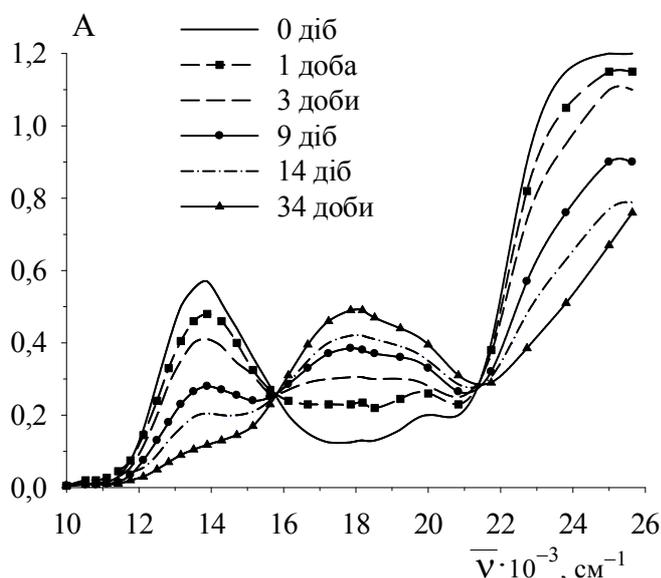


Рисунок 16 – ЕСП розчину ТФВ-радикала з $Re_2(C_3H_7COO)_4Cl_2$ (2:1) у 1,2-дихлоретані

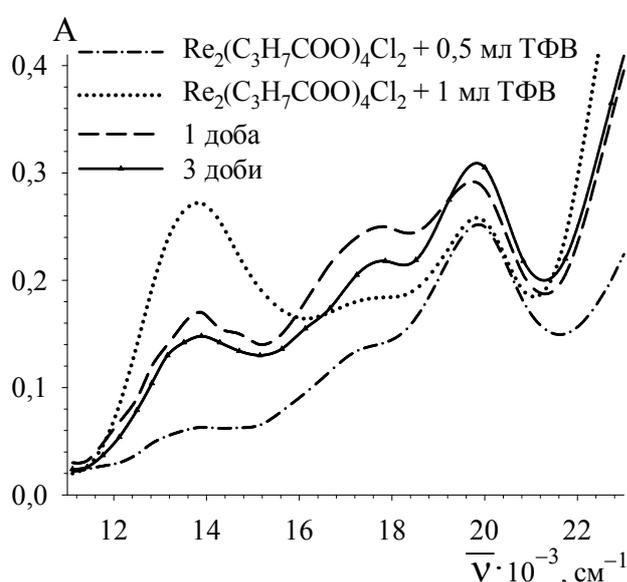


Рисунок 17 – ЕСП розчину ТФВ-радикала з $Re_2(C_3H_7COO)_4Cl_2$ (1:10) у 1,2-дихлоретані

Для встановлення форми існування комплексних сполук ренію(III) під час реакції з вільними радикалами було проведено дослідження взаємодії ТФВ-радикала з 10 кратним надлишком комплексної сполуки ренію(III), що дозволило у ЕСП спостерігати зміну характеристичного максимуму поглинання галогенокарбоксилатних похідних кластеру Re_2^{6+} , який має значно меншу

інтенсивність, ніж у ТФВ-радикала (рис. 17). Було виявлено, що при зменшенні інтенсивності поглинання ТФВ-радикала відбувається зростання максимуму поглинання ТФВ-катиона та максимуму поглинання, який відповідає $\delta \rightarrow \delta^*$ -електронному переходу почверного зв'язку реній-реній для сполук дослідженого структурного типу. При додаванні наступної порції радикала відбувається аналогічний процес (рис. 17). Згідно літературних даних представлені дані свідчать про заміну менш електронодонорного аксіального ліганду комплексної сполуки на іншу сполуку (ТФВ), у результаті чого відбувається збільшення інтенсивності характеристичного максимуму поглинання комплексної сполуки без зміни його положення.

Дослідження деяких кінетичних закономірностей реакції з ТФВ-радикалом показало, що цей процес є складним та багатостадійним. На кінетичних кривих можна виділити дві ділянки. На першому етапі взаємодії (до 400 хв) швидкість накопичення продукту взаємодії (катиона) дуже маленька, отже, спостерігається період індукції з утворенням перехідного комплексу. На другому етапі взаємодії (після 400 хв) експериментальні дані вказують на перший порядок реакції, тобто безпосередньо на перенесення електрона.

Аналіз значень констант швидкості реакції (табл. 3), розрахованих за кутом нахилу прямої, показав, що зі збільшенням індукційного ефекту алкільної групи [$J(\text{C}_2\text{H}_5-) < J(\text{C}_3\text{H}_7-) < J(i\text{-C}_3\text{H}_7-) < J(\text{C}_{10}\text{H}_{15}-)$] швидкість реакції зменшується.

Збільшення розгалуженості алкільної групи однакового складу (наприклад, C_3H_7 та $i\text{-C}_3\text{H}_7$) призводить до зменшення константи швидкості (табл. 3), що пов'язано з більшим індукційним ефектом розгалуженої групи $i\text{-C}_3\text{H}_7$.

Досліджені антирадикальні властивості галогенокарбоксилатів диренію(III) різних структурних типів.

Про повноту проходження реакції цис- $\text{Re}_2(\text{RCOO})_2\text{Cl}_4\text{L}_2$ (де L - електронодонорний нейтральний ліганд) з ТФВ свідчило зникнення максимуму поглинання ТФВ-радикала у видимій області і поява піку, що характеризує утворення ТФВ-катиону (рис. 18).

Також була досліджена взаємодія ТФВ-радикала з десятикратним надлишком цис- $\text{Re}_2(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Cl}_4(\text{DMFA})_2$, що дозволяє зафіксувати зміну максимуму поглинання при 15625 cm^{-1} , який має значно меншу інтенсивність, ніж для ТФВ-радикалу, та відповідає $\delta \rightarrow \delta^*$ -електронному переходу почверного зв'язку реній-реній для цис-тетрахлороди- μ -карбоксилатів диренію(III) (рис. 19).

Одержані дані вказують на збільшення інтенсивності максимуму поглинання при 15625 cm^{-1} , що, як було показано для дихлоротетра- μ -карбоксилатів диренію(III), відбувається за рахунок координації радикала в аксіальні положення до кластеру Re_2^{6+} .

Таблиця 3 – Константи швидкості реакції дихлоротетра- μ -карбоксилатів диренію(III) з ТФВ-радикалом у дихлоретані при 25°C

Сполука	Константа швидкості, сек^{-1}
$\text{Re}_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{COO})_4\text{Cl}_2$	$8,25 \cdot 10^{-7}$
$\text{Re}_2(\text{C}_3\text{H}_7\text{COO})_4\text{Cl}_2$	$8,11 \cdot 10^{-7}$
$\text{Re}_2(i\text{-C}_3\text{H}_7\text{COO})_4\text{Cl}_2$	$6,38 \cdot 10^{-7}$
$\text{Re}_2(\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{COO})_4\text{Cl}_2$	$4,31 \cdot 10^{-7}$

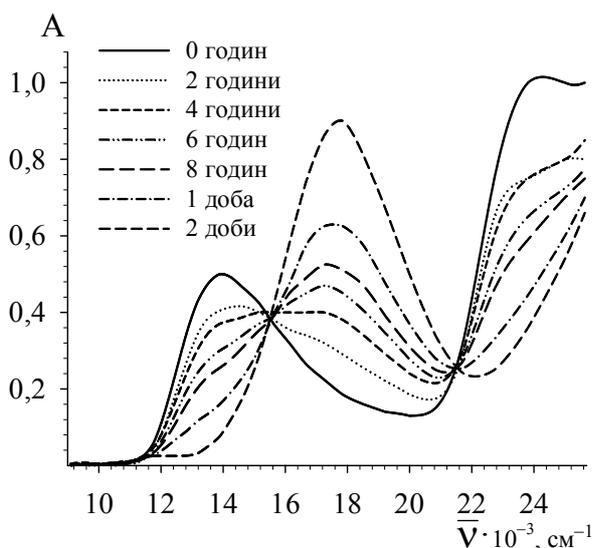


Рисунок 18 – ЕСП розчину ТФВ-радикала з цис- $\text{Re}_2(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Cl}_4(\text{DMF})_2$ (2:1) у 1,2-дихлоретані

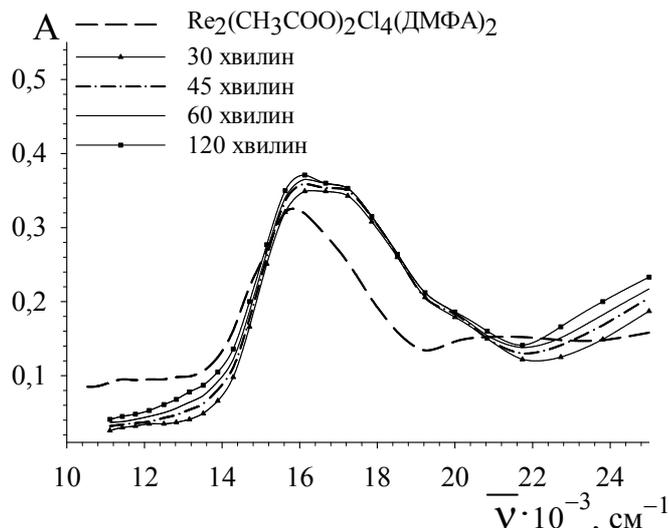


Рисунок 19 – ЕСП розчину ТФВ-радикала з цис- $\text{Re}_2(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Cl}_4(\text{DMF})_2$ (1:10) у 1,2-дихлоретані

Таким чином, одержані експериментальні дані дозволяють стверджувати, що взаємодія досліджених галогенокарбоксилатів диренію(III) відбувається за схожим маршрутом.

Для встановлення можливості нейтралізації значної кількості вільних радикалів комплексними сполуками ренію(III) досліджена взаємодія цис- $\text{Re}_2(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Cl}_4(\text{DMF})_2$ з десятикратним надлишком ТФВ-радикала. Дані ЕСП описаної системи вказують на те, що реакція проходить повністю навіть за такого великого надлишку радикала, тобто комплексні сполуки ренію(III) можуть виступати як речовини з антирадикальними властивостями багаторазової дії, каталізуючи при цьому руйнування вільного радикалу.

У подальшому були проведені дослідження антирадикальної активності комплексних сполук ренію(III) з більш складними лігандами, які містять π -зв'язки, а саме, з Fe_2 та IAA – сполуками, які мають власну антирадикальну активність. Аналіз одержаних даних ЕСП (рис. 20) показує схожість взаємодії для досліджених комплексних сполук: з часом спостерігається поступове зменшення інтенсивності максимуму поглинання при 13890 cm^{-1} , що відповідає зменшенню концентрації ТФВ-радикала у дослідженому реакційному розчині.

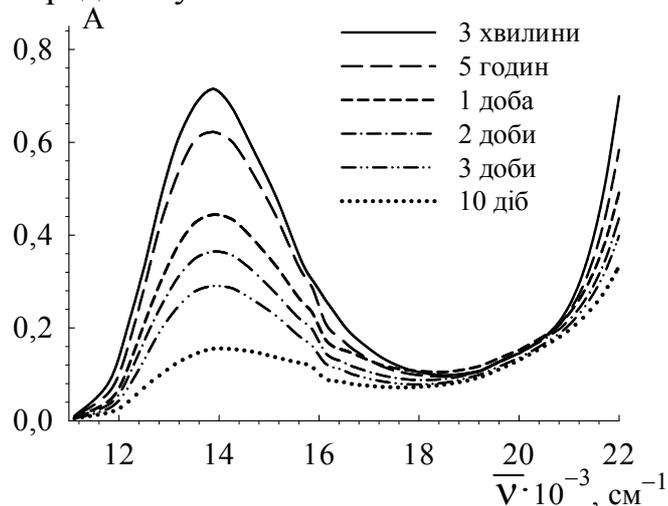


Рисунок 20 – ЕСП розчину цис- $\text{Re}_2(\text{Fer})_2\text{Cl}_4(\text{DMSO})_2$ з ТФВ-радикалом (1:2) у 1,2-дихлоретані

Крім того, виявлено, що антирадикальна активність цис- $\text{Re}_2(\text{Fer})_2\text{Cl}_4(\text{DMSO})_2$ у 7 разів вище, ніж у самої ферулової кислоти, для якої у літературі доведена власна антиоксидантна активність. У ЕСП реакційного розчину, який містить цис-

$\text{Re}_2(\text{Fer})_2\text{Cl}_4(\text{DMCO})_2$ та ТФВ, на відміну від аналогічних алкільних похідних, відсутній максимум поглинання, який відповідає ТФВ-катиону, що свідчить про одержання досить стійкого інтермедіату «комплексна сполука ренію(III) – радикал» із подальшим одержанням нерадикальних продуктів реакції.

Для доведення можливості утворення такого інтермедіату та для кількісного визначення ступеня переходу радикала у катіон був проведений аналіз даних ЕСП реакційного розчину цис- $\text{Re}_2(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Cl}_4(\text{DMCO})_2$ з ТФВ- радикалом у 1,2-дихлоретані. У перші 5 годин реакції відбувається зменшення концентрації ТФВ-радикалу (13890 cm^{-1}) майже без утворення відповідного катіона (18180 cm^{-1}). У подальшому відбувається одночасне витрачання радикалу і утворення катіону, у результаті чого ми можемо визначити їх частки у реакційному розчині за наступними формулами, зображеними на схемі 12:

$$\alpha_{\text{ТФВ}^\bullet} = \frac{A(\text{ТФВ}^\bullet_0) - A(\text{ТФВ}^\bullet_\tau)}{A(\text{ТФВ}^\bullet_0)} \cdot 100\% \quad \alpha_{\text{ТФВ}^+} = \frac{A(\text{ТФВ}^+_\tau) \cdot \varepsilon(\text{ТФВ}^\bullet)}{A(\text{ТФВ}^\bullet_0) \cdot \varepsilon(\text{ТФВ}^+)} \cdot 100\% \quad (12)$$

де $\alpha(\text{ТФВ}^+)$ – частка накопичення катіона, $\alpha(\text{ТФВ}^\bullet)$ – частка витрачання радикала; $A(\text{ТФВ}^\bullet_0)$ та $A(\text{ТФВ}^\bullet_\tau)$ – поглинання досліджуваного розчину при 13890 cm^{-1} у початковий момент часу і до часу τ , відповідно; $A(\text{ТФВ}^+)$ – поглинання цього ж розчину при 18180 cm^{-1} до часу τ ; $\varepsilon(\text{ТФВ}^\bullet)$ та $\varepsilon(\text{ТФВ}^+)$ – коефіцієнти молярного поглинання радикала і катіона, відповідно.

При розрахунках $\alpha(\text{ТФВ}^+)$ і $\alpha(\text{ТФВ}^\bullet)$ враховували вклад у величину $A(\text{ТФВ}^\bullet)$ та $A(\text{ТФВ}^+)$ поглинання комплексів при використаних концентраціях. Одержані дані представлені на рисунку 21, з якого можна зробити висновок про те, що у результаті реакції з комплексними сполуками ренію(III) у кожен момент реакції радикала витрачається більше, ніж утворюється катіона. Наприклад, через 1000 хв від початку реакції витратилося 50% радикала, тоді як у цей же момент часу утворилося тільки 12% катіона, а при повній нейтралізації радикала утворюється тільки близько 50% від теоретично можливої кількості катіона.

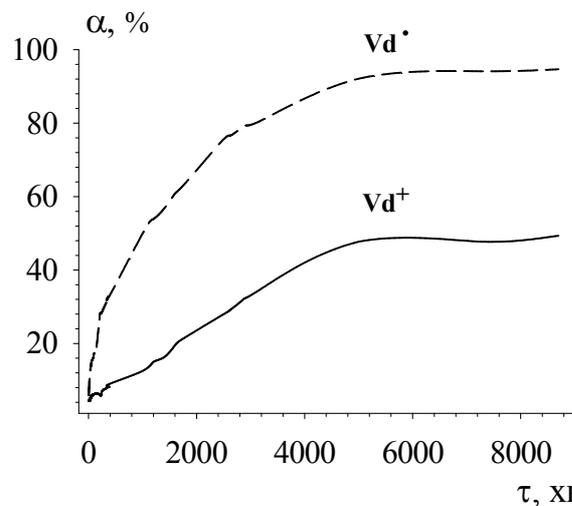
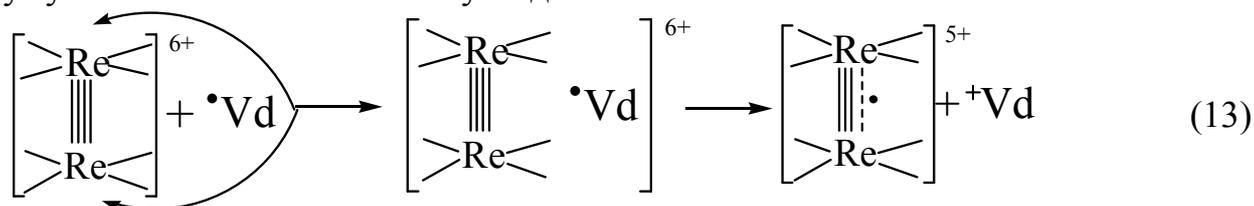


Рисунок 21 – Частка прореагованого з цис- $\text{Re}_2(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Cl}_4(\text{DMCO})_2$ ТФВ-радикалу та утвореного ТФВ-катиону з часом (розчинник – 1,2-дихлоретан)

Такі дані дозволяють зробити висновок про неповне перетворення ТФВ-радикала у відповідний катіон, що, згідно з літературними даними, є підтвердженням утворення проміжного стану (інтермедіату) «комплексна сполука ренію(III) – радикал». Одержані кількісні дані на прикладі цис- $\text{Re}_2(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Cl}_4(\text{DMCO})_2$ підтверджують, що для алкільних похідних кластера Re_2^{6+} спостерігається наступний маршрут взаємодії з вільними радикалами: у перший момент реакції проходить утворення інтермедіату «комплексна сполука

ренію(III) – радикал», а вже надалі відбувається перенесення електрона (схема 13), що відповідає у ЕСП появі і збільшенню інтенсивності характеристичного максимуму поглинання ТФВ-катиону згідно схеми:



Для визначення впливу природи розчинника на антирадикальні властивості комплексів диренію(III) досліджено взаємодію цис- $\text{Re}_2(\text{Fer})_2\text{Cl}_4(\text{DMCO})_2$ та цис- $\text{Re}_2(\text{IAA})_2\text{Cl}_4(\text{CH}_3\text{CN})_2$ з ТФВ-радикалом у метанолі, оскільки він використовується як розчинник для визначення антиоксидантних властивостей різних водорозчинних речовин у медицині і харчовій промисловості. Одержані результати показали, що у метанолі, на відміну від 1,2-дихлоретану, для досліджених похідних ферулової та індоліл-3-оцтової кислоти разом із руйнуванням радикалу утворюється ТФВ-катион. У метанолі досліджені комплексні сполуки здатні нейтралізувати значні, навіть 10-кратні і більше надлишки радикала. У даному випадку також було зафіксовано на початковій стадії реакції (близько 70 хвилин) зниження інтенсивності характеристичного максимуму поглинання радикала при 13890 cm^{-1} майже без утворення ТФВ-катиону. Таким чином, у метанолі комплексні сполуки ренію(III) з феруловою та індоліл-3-оцтовою кислотами реагують з радикалом за схемою, представленою вище для алкільних похідних: на першому етапі реакції відбувається утворення інтермедіату «комплекс – радикал», а далі проходить процес перенесення електрона з утворенням катиона. Крім того, при дослідженні деяких кінетичних параметрів реакції було встановлено, що у метанолі цис- $\text{Re}_2(\text{Fer})_2\text{Cl}_4(\text{DMCO})_2$ нейтралізує ТФВ-радикал у 2,5 рази швидше, ніж у 1,2-дихлоретані.

Аналогічні закономірності були доведені для $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$, $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Br}_8$, трихлоротри- μ -карбоксилатів диренію(III) та транс-тетрахлороди- μ -карбоксилатів диренію(III). Для останніх через вільні аксіальні положення взаємодія з ТФВ відбувалась протягом декількох секунд, тому дослідження антирадикальної активності відбувалось із застосуванням методу «зупиненого» потоку.

Взаємодія похідних кластера Re_2^{6+} з гальвіноксильним радикалом

Гальвіноксил (Gl) або радикал Копінгера – стійкий вільний радикал, який відноситься до класу феноксильних радикалів. При взаємодії, наприклад, транс- $\text{Re}_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{COO})_2\text{Cl}_4$ з Gl-радикалом (рис. 22) протягом 4 хв зникає максимум поглинання при 11428 cm^{-1} , характерний для Gl-радикала, потім з'являється і поступово зростає максимум поглинання при 19230 cm^{-1} (Gl-катион) та при цьому одночасно утворюється пік при 14285 cm^{-1} , який відповідає комплексу с перенесенням заряду.

На відміну від взаємодії з ТФВ-радикалом, у даному випадку не відбувається «перекривання» смуги поглинання при 16130 cm^{-1} , яка є характеристичною для комплексної сполуки ренію(III).

Було зафіксовано, що при проходженні реакції зростає інтенсивність без зміни розташування максимуму поглинання, який відповідає $\delta \rightarrow \delta^*$ -електронному переходу почверного зв'язку реній-реній для транс- $\text{Re}_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{COO})_2\text{Cl}_4$. Таким чином, на підставі одержаних експериментальних даних, можна підтвердити висновок про те, що на першому етапі реакції відбувається координація радикала в аксіальні положення комплексної сполуки з подальшим переходом у нерадикальні продукти реакції.

Дослідження деяких кінетичних закономірностей взаємодії з вільним радикалом показало, що процес є складним та багатостадійним. На першому етапі взаємодії, від 0 до 4 хвилин спостерігається період індукції (рис. 23), при цьому утворення катіона практично не відбувається, а лише руйнується радикал.

Gl-радикал реагує з транс-тетрагалогеноди- μ -карбоксилатами диренію(III) набагато довше, ніж ТФВ-радикал, що узгоджується з наведеними у літературі даними про активність цього радикалу. У той же час, взаємодія відбувається за таким же маршрутом через стадію утворення інтермедіату «радикал – комплексна сполука». Аналогічні закономірності були одержані для комплексних сполук ренію(III) інших структурних типів.

Взаємодія похідних кластера Re_2^{6+} з ДФПГ-радикалом

Для аналізу антиоксидантних властивостей продуктів харчування та медичних препаратів найчастіше використовується 2,2-дифеніл-1-пікрілгідразіл (ДФПГ), який є представником гідразильного класу вільних радикалів.

Аналіз даних ЕСП розчину цис- $\text{Re}_2(\text{i-C}_3\text{H}_7\text{COO})_2\text{Cl}_4(\text{DMCO})_2$ з ДФПГ-радикалом (мольне співвідношення 1:2) у 1,2-дихлоретані показав, що у результаті взаємодії поступово зменшується інтенсивність характеристичного для ДФПГ максимуму поглинання при 18520 cm^{-1} і зникає фіолетове забарвлення розчину (рис. 24). Такі зміни спектральної картини свідчать про перехід ДФПГ у нерадикальну форму.

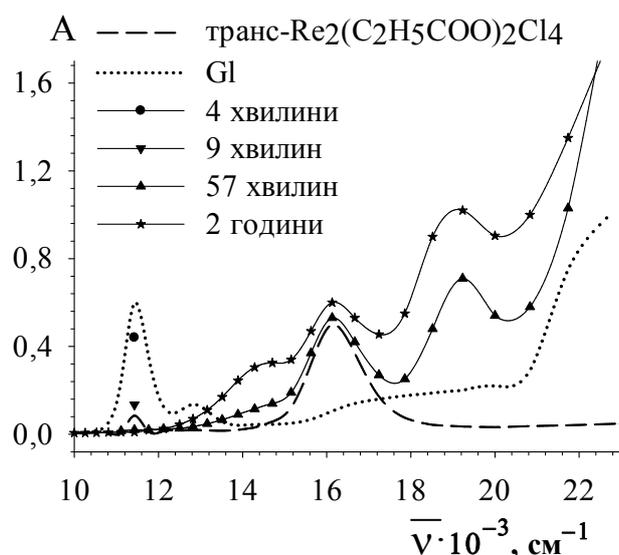


Рисунок 22 – ЕСП розчину Gl з транс- $\text{Re}_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{COO})_2\text{Cl}_4$ (2:1) у 1,2-дихлоретані

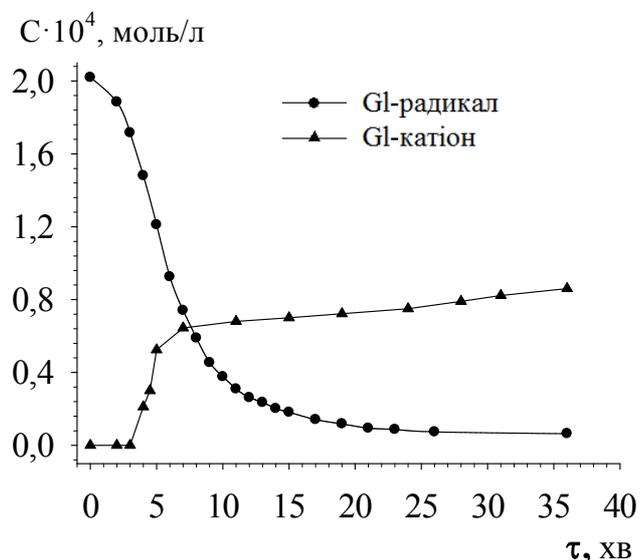


Рисунок 23 – Кінетичні криві, одержані при взаємодії Gl-радикала з транс- $\text{Re}_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{COO})_2\text{Cl}_4$ (2:1)

Показано, що взаємодія цис- $\text{Re}_2(\text{i-C}_3\text{H}_7\text{COO})_2\text{Cl}_4(\text{DMCO})_2$ з ДФПГ-радикалом у метанолі проходить приблизно у 3 рази швидше, ніж у 1,2-дихлоретані, при цьому у ЕСП також спостерігається поступове зменшення інтенсивності характеристичного для ДФПГ максимуму поглинання при 19230 см^{-1} (зникає фіолетове забарвлення розчину), що свідчить про нейтралізацію вільного радикалу з переходом у нерадикальну форму.

Цис-тетрахлороди- μ -карбоксилати диренію(III) з феруловою та індоліл-3-оцтовою кислотою у метанолі проявляють ще більшу, ніж інші алкільні похідні, антирадикальну активність, яка приблизно у 30 разів більша, ніж у 1,2-дихлоретані.

Аналіз продуктів реакції вільних радикалів з кластерами ренію(III)

За допомогою електронної абсорбційної та ІЧ- спектроскопії доведено, що після проходження реакції з вільним радикалом зберігається почверний зв'язок реній-реній у комплексних сполуках ренію. З іншого боку, за допомогою ЕСП було показано, що у результаті взаємодії вільних радикалів з кластерними сполуками ренію(III) радикал переходить у катіон. Аналіз ЕПР-спектру твердих продуктів взаємодії показав, що вони не містять неспарених електронів. Крім того, було проведено дослідження заморожених розчинів вільних радикалів з кластерами ренію(III). Виявлено, що сигнал вільного радикала у ЕПР-спектрі під впливом галогенокарбоксилатів ренію(III) зникає, а утворені продукти реакції не містять неспарених електронів.

Каталіз обриву ланцюгів окиснення бензилового спирту цис-тетрахлороди- μ -карбоксилатами диренію(III)

Описані вище дослідження взаємодії комплексних сполук ренію(III) зі стабільними радикалами трьох класів – ТФВ, Gl, ДФПГ дозволили припустити маршрут антирадикальної дії похідних Re_2^{6+} . у той же час, у живих організмах, особливо під час хвороби, утворюються досить активні («швидкі») радикали. Для оцінки активності комплексних сполук ренію(III) по відношенню до таких радикалів у лабораторії Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України була вивчена можливість каталізу похідними Re_2^{6+} обриву ланцюгів окиснення бензилового спирту.

Основними носіями ланцюгів окиснення бензилового спирту виступають пероксильні радикали $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OO}\cdot)\text{OH}$. Досліджені комплексні сполуки ренію(III) викликають гальмування окиснення спирту без зміни кольору реакційної суміші протягом усього досліду, що свідчить про збереження будови похідних Re_2^{6+} під час експерименту.

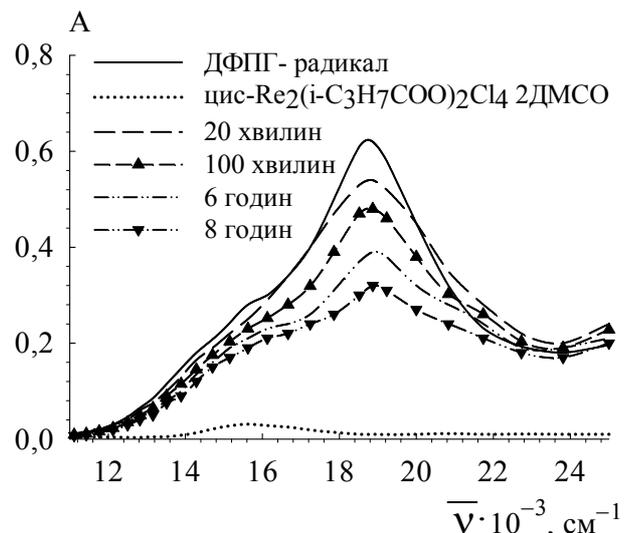


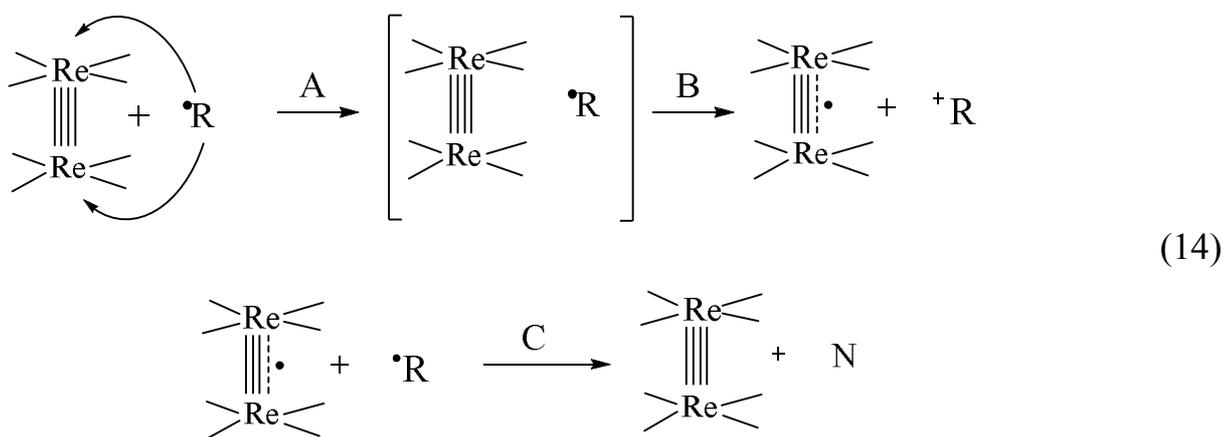
Рисунок 24 – ЕСП розчину ДФПГ-радикалу з цис- $\text{Re}_2(\text{i-C}_3\text{H}_7\text{COO})_2\text{Cl}_4(\text{DMCO})_2$ (2:1) у 1,2-дихлоретані

Одержані результати дозволяють запропонувати схему, згідно якої відбувається координація (з подальшою нейтралізацією) пероксильного радикала до кластерів ренію(III) та свідчать про існування нової галузі перспективного використання біядерних кластерів ренію(III) – як стабілізаторів окиснення органічних сполук за рахунок наявності біядерного кластерного фрагмента Re_2^{6+} , який містить почверний зв'язок реній-реній.

Маршрут реакції похідних кластера Re_2^{6+} з вільними радикалами

Аналізуючи результати комплексу проведених досліджень можна зробити висновок про те, що кластерні сполуки ренію(III) виявляють антирадикальні властивості саме за рахунок почверного зв'язку реній-реній. Швидкість взаємодії залежить як від будови похідних диренію(III), так і від природи вільних радикалів.

Так, наприклад, для ТФВ-радикала можна виділити 3 основних стадії взаємодії, зображені на схемі 14: (стадія А) координація радикала до фрагменту Re_2^{6+} ; (стадія В) утворення похідного Re_2^{5+} з порядком зв'язку Re-Re, який дорівнює 3,5, та утворенням катіона; (стадія С) припинення каталізу з утворенням нерадикальних продуктів реакції (N) і відновленням кластерної сполуки ренію(III).



Після координації між радикалом і комплексною сполукою ренію(III) в утвореній системі проходить процес перенесення електрона на почверний зв'язок реній-реній, при цьому неспарений електрон «сідає» на δ^* орбіталь, оскільки вона має найменшу енергію, у результаті чого відбувається зниження порядку зв'язку реній-реній до 3,5. Утворена комплексна сполука ренію з порядком зв'язку 3,5 є дуже нестабільною, час життя її складає доли секунди, у подальшому вона дуже швидко рекомбінує, віддаючи наступному вільному радикалу електрон. На користь такого припущення виступають літературні дані, а також дослідження одержаного інтермедіату методом ЕПР.

У **шостому розділі** розглянута залежність біологічної активності галогенокарбоксилатів диренію(III) від їх структури та взаємодія із білками (на прикладі альбуміну – BSA та HSA) та ДНК (Calf Thymus DNA).

Доведено антиоксидантну та протипухлинну активність цис- та транс-тетрахлороди- μ -карбоксилатів диренію(III) у моделі пухлинного росту (карцинома Герена T8). У проведених експериментах досліджувалися комплексні сполуки диренію(III) у ліпосомних (lip) або наноліпосомних (nl) формах: цис-

$\text{Re}_2(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Cl}_4(\text{DMCO})_2$ ($\text{Re}_{\text{cis-acet}}$), цис- $\text{Re}_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{COO})_2\text{Cl}_4(\text{DMCO})_2$ ($\text{Re}_{\text{cis-prop}}$), цис- $\text{Re}_2(\text{i-C}_3\text{H}_7\text{COO})_2\text{Cl}_4(\text{DMCO})_2$ ($\text{Re}_{\text{cis-isob}}$), цис- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4(\text{DMCO})_2$ ($\text{Re}_{\text{cis-piv}}$), транс- $\text{Re}_2(\text{i-C}_3\text{H}_7\text{COO})_2\text{Cl}_4$ ($\text{Re}_{\text{trans-isob}}$), транс- $\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO})_2\text{Cl}_4$ ($\text{Re}_{\text{trans-piv}}$), цис- $\text{Re}_2(\text{Fer})_2\text{Cl}_4(\text{CH}_3\text{CN})_2$ ($\text{Re}_{\text{cis-fer}}$), цис- $\text{Re}_2(\text{IAA})_2\text{Cl}_4(\text{CH}_3\text{CN})_2$ ($\text{Re}_{\text{cis-IOK}}$), цис- $[\text{Re}_2(\text{GABA})_2\text{Cl}_5(\text{H}_2\text{O})]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ($\text{Re}_{\text{cis-GABA}}$).

Визначено, що введення цис-тетрахлороди- μ -карбоксилатів диренію(III) щурам-пухлиноносіям мало помірний антиканцерогенний ефект – гальмування розвитку пухлини становило від 12,94 до 52,71% за введення цих речовин у наноліпосомній формі (рис. 25). Окреме введення цис-тетрахлороди- μ -карбоксилатів диренію(III) з Fe μ та IAA кислотами призводило до майже повного (99%) гальмування новоутворення, що є унікальним та дуже важливим результатом, який доводить важливість використання «природних» лігандів, які мають власну біологічну активність. За введення системі Re–Pt (комплексна сполука ренію(III):цисплатин = 4:1), на відміну від експериментів, обговорених вище, спостерігається більш ефективно гальмування розвитку пухлини.

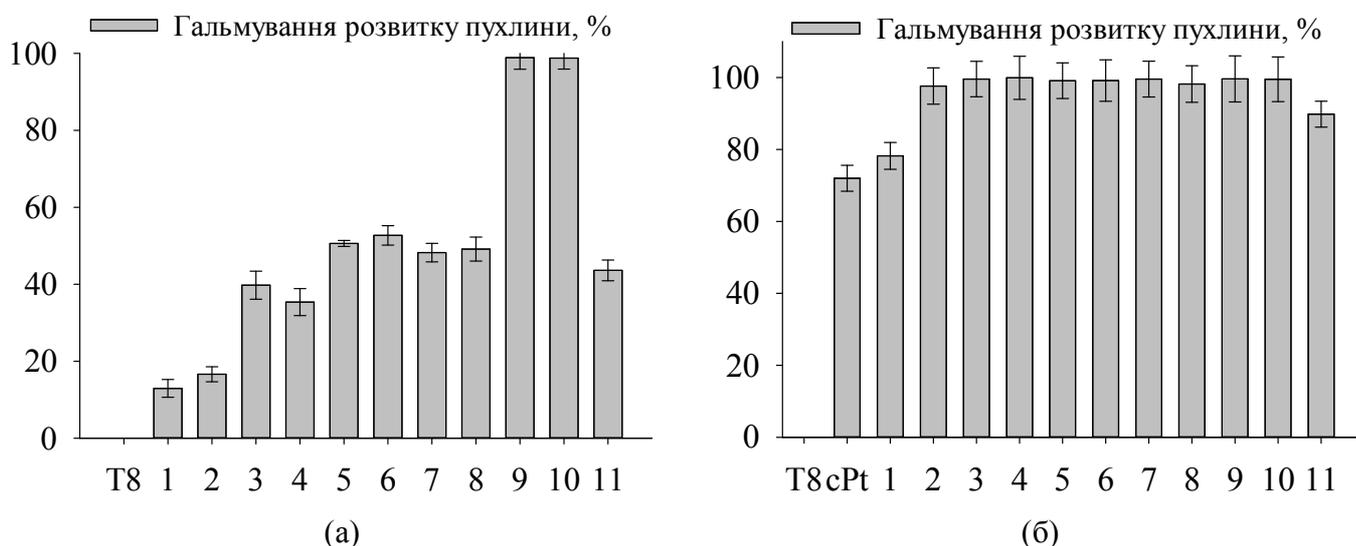


Рисунок 25 – Гальмування розвитку пухлини за окремого введення комплексних сполук ренію(III) (а) та за введення системи Re-Pt (б): 1 - $\text{Re}_{\text{cis-acet}}$, lip; 2 - $\text{Re}_{\text{cis-prop}}$, lip; 3 - $\text{Re}_{\text{cis-isob}}$, lip; 4 - $\text{Re}_{\text{cis-piv}}$, lip; 5 - $\text{Re}_{\text{cis-isob}}$, nl; 6 - $\text{Re}_{\text{cis-piv}}$, nl; 7 - $\text{Re}_{\text{trans-isob}}$, nl; 8 - $\text{Re}_{\text{trans-piv}}$, nl; 9 – $\text{Re}_{\text{cis-fer}}$, nl; 10 – $\text{Re}_{\text{cis-IOK}}$, nl; 11 – $\text{Re}_{\text{cis-GABA}}$, nl; cPt - цисплатин

Розвиток новоутворення (на прикладі карциноми Герена T8) у плазмі щурів призводить до підвищення концентрації ТБК-активних продуктів приблизно у 5,5 разів, тому антиоксидантні властивості препаратів можуть відігравати вирішальну роль у кореляції патологічних станів. Виявлено значну кореляційну залежність між вмістом ТБК-активних продуктів та ступінню гальмування пухлини, що свідчить про можливість використання цього показника для моніторингу ефективності протипухлинної терапії.

Показано значний антиоксидантний ефект та ступінь активації еритроцитарної супероксиддисмутази (СОД) (рис. 26). Для цис-тетрахлороди- μ -карбоксилатів диренію(III) доведена наявність СОД – подібної активності. Запропонований

механізм антиоксидантної активності цис- і транс-тетрахлороди-μ-дикарбоксилатів диренію(III), який ґрунтується на тому, що ці речовини виконують роль каталізатора нейтралізації вільних радикалів за рахунок наявності почверного зв'язку Re-Re.

Вперше показано, що у процесі взаємодії кластерних сполук ренію з альбумінами змінюється характер спектрів у області поглинання білку і кластерного фрагменту Re_2^{6+} , що свідчить про утворення комплексів «білок-комплексна сполука ренію(III)». Аналіз одержаних ЕСП вказує на те, що відбувається взаємодія альбуміну з комплексною сполукою диренію(III), а не руйнування молекули білку, оскільки при цьому спостерігається збільшення інтенсивності характеристичного максимуму поглинання при 35710 см^{-1} . Доведено, що взаємодія галогенокарбоксилатів диренію(III) з протеїнами (альбумін, СОД) не призводить до втрати нативної конформації білкової молекули та її біологічної активності, що може бути основою створення біоміметиків з потужними антиоксидантними властивостями на основі комплексних сполук ренію(III), які містять почверний зв'язок реній-реній.

Проведені комбіновані дослідження (рис. 27, 28), які за визначеними значеннями констант зв'язування (K_b від 303 до 10270 л/моль) підтверджують досить сильну взаємодію комплексних сполук диренію(III) з ДНК. Найбільші значення K_b – для речовин $Re_{cis-IOK}$ та $Re_{cis-fer}$, що узгоджується з даними про їх потужну протипухлинну активність.

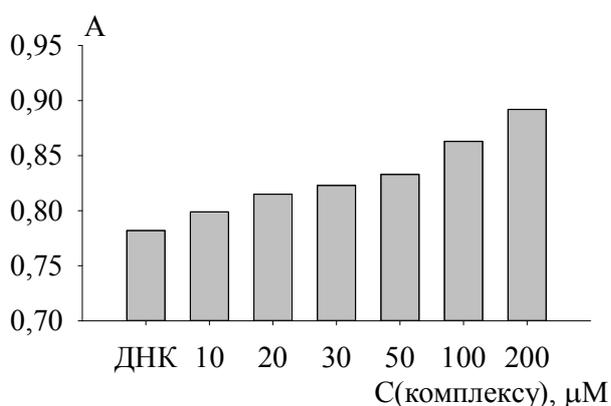


Рисунок 27 – Зміна інтенсивності смуги поглинання при 38500 см^{-1} при збільшенні концентрації $Re_{cis-piv}$, який додається до розчину ДНК

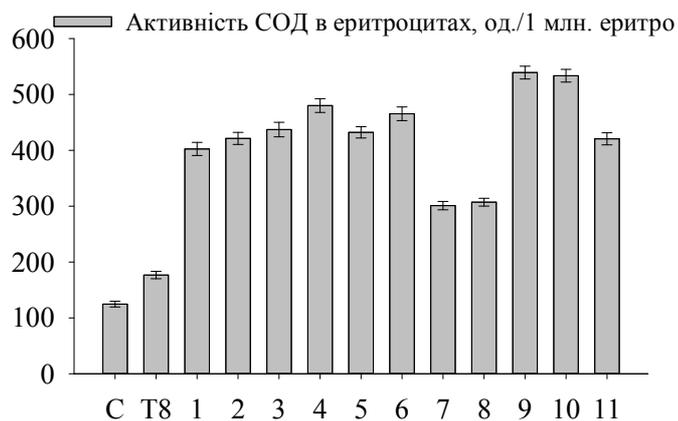


Рисунок 26 – Активність СОД в еритроцитах за окремого введення комплексних сполук ренію(III): С – контроль; 1 - $Re_{cis-acet}$, lip; 2 - $Re_{cis-prop}$, lip; 3 - $Re_{cis-isob}$, lip; 4 - $Re_{cis-piv}$, lip; 5 - $Re_{cis-isob}$, nl; 6 - $Re_{cis-piv}$, nl; 7 - $Re_{trans-isob}$, nl; 8 - $Re_{trans-piv}$, nl; 9 - $Re_{cis-fer}$, nl; 10 - $Re_{cis-IOK}$, nl; 11 - $Re_{cis-GABA}$, nl

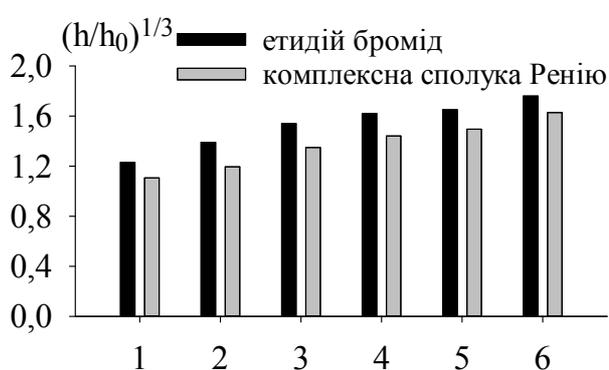


Рисунок 28 – Віскозиметричне титрування ДНК речовиною $Re_{cis-piv}$ у порівнянні з етидій бромідом за співвідношення концентрацій комплексна сполука:ДНК = 0,007 (1), 0,014 (2), 0,035 (3), 0,07 (4), 0,14 (5), 0,35 (6)

Для комплексних сполук ренію(III) інтеркаляція неможлива через значний розмір їх молекул. Відбувається координація речовин до структурних фрагментів біологічної макромолекули з утворенням аддуктів за рахунок ковалентних поперечних зшивок з ДНК та частковим перегином та розкручуванням її подвійної спіралі. Ці ефекти показують, що природна ДНК є вірогідною ціллю для комплексних сполук диренію(III) у живих клітинах і дають уявлення про їх протипухлинну активність.

У *додатках* наведені акт використання результатів дисертаційної роботи (додаток А) та список публікацій здобувача (додаток Б).

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішена важлива наукова проблема розробки основних принципів та конкретних шляхів безавтоклавного синтезу і взаємоперетворень біядерних галогенокарбоксилатів ренію(III) різних структурних типів, встановлення впливу будови синтезованих сполук на біологічну активність та створення моделі біологічної дії кластерних сполук ренію(III) шляхом вивчення процесів комплексоутворення їх з функціональними групами речовин, що входять до складу живих організмів.

Здійснені теоретичні і експериментальні дослідження дозволяють сформулювати наступні висновки:

1. Вперше розроблено новий безавтоклавний метод синтезу комплексних сполук диренію(III) із металічного ренію або солей – перренатів за допомогою SnCl_2 із високим виходом цільових продуктів реакції. Показано, що синтезовані таким чином цис- $\text{Re}_2(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Cl}_4(\text{H}_2\text{O})_2$ та $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$ є ефективними вихідними речовинами для одержання інших похідних кластеру Re_2^{6+} різних структурних типів із почверним зв'язком реній-реній, які містять галогенідні, карбоксилатні та інші ліганди.

2. Розроблено ефективні безавтоклавні методи синтезу кластерних сполук ренію(III) з алкільними та заміщеними адамантільними лігандами різних структурних типів, що дозволяє проводити керований синтез галогенокарбоксилатів диренію(III) різної будови та реалізовувати взаємоперетворення між ними.

3. За допомогою даних рентгеноструктурного аналізу та інших фізико-хімічних методів дослідження доведено, що для усіх описаних карбоксилатних лігандів відбувається їх місточкова координація до кластеру Re_2^{6+} через атоми Оксигену. Показано, що такому способу координації сприяє утворення ненапружених п'ятичленних циклів між карбоксылною групою та почверним зв'язком реній-реній, у результаті чого кут Re-Re-O майже не відхиляється від 90° .

4. Вперше розроблено методики цілеспрямованого синтезу комплексних сполук диренію(III) з протеїногенними амінокислотами та іншими «природними» лігандами (ферулова, індоліл-3-оцтова кислоти, імідазол), які мають власну біологічну активність. Доведено, що для протеїногенних кислот та інших лігандів відбувається бідентатна місточкова координація через атоми Оксигену карбоксылної групи до кластеру Re_2^{6+} .

5. Проведено квантово-хімічні розрахунки електронної структури ізомерних (цис-, транс-) комплексів на прикладі $[\text{Re}_2(\text{HCOO})_2\text{Cl}_4]$, завдяки чому встановлено, що повна енергія транс-ізомеру нижче енергії цис-ізомеру та зроблені віднесення максимумів поглинання у спектрах транс- та цис-ізомерів. Визначені закономірності дозволяють підтвердити те, що в ізольованому стані утворюються транс-тетрахлороди- μ -карбоксилати диренію(III). Показано, що під дією електронодонорних розчинників, які здатні виступати аксіальними лігандами по відношенню до кластеру Re_2^{6+} , відбувається стабілізація цис-тетрахлороди- μ -карбоксилатів диренію(III). Встановлені закономірності дозволяють пояснити можливість цис-транс- та транс-цис-ізомеризації розташування карбоксилатних лігандів.

6. Проведено дослідження гідролізу водорозчинних цис-тетрахлороди- μ -карбоксилатів диренію(III) для встановлення можливих форм існування таких речовин у фізіологічних умовах. Доведено, що гідроліз є багатостадійним процесом, запропоновано маршрут його проходження, у результаті чого спочатку відбувається поступова заміна хлоридних лігандів комплексної сполуки диренію(III) на OH-групи, а у подальшому – перетворення сполук Re(III) у похідні Re(IV). Визначена залежність стійкості до гідролізу від будови комплексної сполуки, температури та рН, що дозволяє прогнозувати стабільність досліджених сполук при їх застосуванні як біологічно активних препаратів та реагентів для синтезу нових речовин.

7. На прикладі взаємодії комплексних сполук ренію(III) з представниками трьох класів вільних радикалів (ТФВ, Gl,ДФП) було показано, що комплексні сполуки диренію(III) з почверним зв'язком метал-метал можуть бути використані як препарати з антирадикальною активністю, зменшуючи при цьому інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення при різних захворюваннях у живих організмах. Біядерний координуючий центр з мультиплетним зв'язком реній-реній, який містить δ -компоненту, здатний у силу незначної енергії $\delta \rightarrow \delta^*$ -розщеплення відігравати роль «пастки» вільних радикалів.

8. Проведено дослідження залежності антирадикальної активності від будови похідних Re_2^{6+} , у результаті чого показано, що поступове заміщення галогенідних лігандів на карбоксилатні у кластерах диренію(III) призводить до уповільнення реакції з вільним радикалом. Доведено антиоксидантну та СОД-подібну активність цис- та транс-тетрахлороди- μ -карбоксилатів диренію(III) у моделі пухлинного росту (карцинома Герена). Показано, що похідні Re_2^{6+} можуть виступати як речовини з антирадикальними властивостями багаторазової дії, каталізуючи при цьому руйнування вільного радикалу.

9. Показано, що біологічна активність комплексних сполук диренію(III) залежить від їх будови та природи ліганду – найбільшу антиканцерогенну та антиоксидантну активність проявляють похідні Re_2^{6+} з біологічно активними лігандами, що узгоджується із даними їх взаємодії з біологічними макромолекулами (білки та ДНК). На відміну від цисплатину та препаратів на основі інших елементів платинової групи, кластерні сполуки Re(III) мають низьку токсичність, відсутність резистентності по відношенню до пухлин за наявності широкого спектру

біоактивності, а також здатність модифікувати відомі лікарські препарати, що дозволяє суттєво підвищити ефективність протипухлинної дії.

10. Досліджено взаємодію кластерних сполук ренію(III) з біологічними макромолекулами. Показано, що з альбумінами утворюються комплекси білок – комплексна сполука диренію(III) зі збереженням почверного зв'язку Re-Re, нуклеофільним заміщенням аксіальних та лабільних хлоридних лігандів в екваторіальному оточенні кластеру Re_2^{6+} . Визначено значення констант зв'язування для 20 комплексних сполук та на прикладі альбуміну показано, що, наприклад, у ряду лігандів – оцтова, пропіонова, масляна, ізомасляна та 1-адамтанкарбонова кислота збільшення довжини та розгалуженості алкільної групи призводить до зростання значень K_b .

11. Вперше проведено дослідження взаємодії галогенокарбоксилатів диренію(III) з ДНК, у результаті чого доведено, що комплексні сполуки ренію(III) взаємодіють з ДНК за рахунок утворення ковалентних поперечних зшивок, що є однією із важливих причин наявності їх протипухлинної активності. Доведено, що взаємодія галогенокарбоксилатів диренію(III) з біомолекулами залежить як від наявності кластеру Re_2^{6+} із почверним зв'язком реній-реній, який взаємодіє з гістидиновими залишками протеїнів та нуклеїновими основами ДНК, так і від природи лігандів. Основну роль при цьому відіграє довжина та розгалуженість алкільного залишку органічного радикалу (гідрофобність, найбільша у півалатного та адамантального ліганду),

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Штеменко, А. В. Взаимодействие $(NBu_4)_2Re_2Br_8$ с 1,3,5-трифенилвердазильным радикалом / А. В. Штеменко, А. А. Голиченко, С. Ю. Третьак // Вопросы химии и хим. технологии. – 2005. – № 5. – С. 37-39. (*Особистий внесок*: планування експерименту, узагальнення результатів дослідження, написання статті, формулювання висновків).
2. Голиченко, А. А. Относительная стабильность цис-транс-изомерных смешанных карбоксилатно-галогенидных дирениевых комплексов / А. А. Голиченко, А. В. Штеменко, В. А. Стародуб // Укр. хим. журнал. – 2006. – № 12. – С. 79-81. (*Особистий внесок здобувача*: надання експериментальних даних для розрахунків, інтерпретація та узагальнення одержаних даних, написання статті).
3. Голиченко А. А. Взаимодействие дигалогенотетра- μ -карбоксилатов дирения(III) с 1,3,5-трифенилвердазильным радикалом / А. А. Голиченко., С. Ю. Третьак, А. В. Штеменко // Вопросы химии и хим. технологии. – 2006. – № 6. – С. 22-24. (*Особистий внесок*: планування експерименту, узагальнення результатів дослідження, написання статті, формулювання висновків).
4. Shtemenko, A. V. Interaction of quadruple bonding rhenium unit with free radicals / A. V. Shtemenko, S. Y. Tretyak, A. A. Golichenko // Chemistry journal of Moldova. – 2007. – N 2. – P. 93-97. (DOI: 10.19261/cjm.2007.02(1).08) (*Особистий внесок*: планування експерименту, узагальнення результатів дослідження, написання статті, формулювання висновків).

5. Третяк, С. Ю. Взаимодействие производных кластера Re_2^{6+} с гальвиноксильным радикалом / С. Ю. Третяк, **А. А. Голиченко**, А. В. Штеменко // Вопросы химии и хим. технологии. – 2008. – № 4. – С. 117-119. (*Особистий внесок*: планування експерименту, узагальнення результатів дослідження, написання статті, формулювання висновків).
6. Kovtun, G. The catalysis of the breaking chains of oxidation benzyl alcohol by binuclear clusters $\text{cis}[\text{Re}_2(\text{O}_2\text{CCH}_3)_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}]$ / G. Kovtun, T. Kameneva, V. Belenkov, **А. А. Golichenko**, A. Shtemenko // Scientific Israel - Technological Advantages. – 2008. – Vol. 10, N 1-2. – P. 151-154. (*Особистий внесок*: синтез комплексних сполук для каталітичного експерименту, узагальнення результатів дослідження, участь у написанні статті, формулювання висновків).
7. Shtemenko, A. V. Synthesis, characterization, in vivo antitumor properties of the cluster rhenium compound with GABA ligands and its synergism with cisplatin / A. V. Shtemenko, P. Collery, N. I. Shtemenko, K. V. Domasevitch, E. D. Zabitskaya, **А. А. Golichenko** // Dalton Trans. – 2009. – V. 26. – P. 5132-5136. (DOI: 10.1039/b821041a). (*Особистий внесок*: синтез комплексних сполук, узагальнення результатів дослідження, участь у написанні статті, формулювання висновків).
8. Третяк, С. Ю. Механизм реакции взаимодействия производных кластера Re_2^{6+} с ТФВ- и GL- радикалами / С. Ю. Третяк, **А. А. Голиченко**, А. В. Штеменко // Вопросы химии и хим. технологии. – 2010. – № 6. – С. 92-97. (*Особистий внесок*: планування експерименту, узагальнення результатів дослідження, написання статті, формулювання висновків).
9. Величко, Е. В. Координационные соединения Re(III) с 3-гидрокси-1-адамantanкарбоновой кислотой / Е. В. Величко, **А. А. Голиченко**, А. В. Штеменко // Вопросы химии и хим. технологии. – 2011. – № 1. – С. 98-102. (*Особистий внесок*: планування експерименту, узагальнення результатів дослідження, написання статті, формулювання висновків).
10. Івчук, В. В. Вплив протипухлинної системи реній-платина на біохімічний стан печінки / В. В. Івчук, Т. М. Полішко, **О. А. Голіченко**, О. В. Штеменко, Н. І. Штеменко // Укр. биохим. журнал. – 2011. – № 3. – С. 76-84. (*Особистий внесок*: синтез комплексних сполук, узагальнення результатів дослідження, участь у написанні статті, формулювання висновків).
11. Третяк, С. Ю. Взаимодействие ДФПГ-радикала с транс-тетрахлориди- μ -карбоксилатами дирения(III) / С. Ю. Третяк, **А. А. Голиченко**, А. В. Штеменко // Вопросы химии и хим. технологии. – 2011. – № 5. – С. 99-101. (*Особистий внесок*: планування експерименту, узагальнення результатів дослідження, написання статті, формулювання висновків).
12. Леус, І. В. Взаємодія сироваткового альбуміну з кластерними сполуками ренію цис- і транс-конфігурації / І. В. Леус, І. А. Кленіна, К. А. Заблоцька, О. В. Штеменко, **О. А. Голіченко**, Н. І. Штеменко // Biopolymers and Cell. – 2011. – Vol. 27, N 6. – С. 465-471. (DOI: 10.7124/bc.000119). (*Особистий внесок*: синтез комплексних сполук, планування експерименту, узагальнення результатів дослідження, участь у написанні статті, формулювання висновків).

13. Леус, І. В. Антиоксидантна і протипухлинна активність дикарбоксилатів диренію у тварин із карциномою Герена / І. В. Леус, К. Л. Шамелашвілі, О. Д. Скорик, С. Ю. Третьяк, **О. А. Голиченко**, О. В. Штеменко, Н. І. Штеменко // Укр. біохім. журнал. – 2012. – № 3. – С. 72-81. (*Особистий внесок*: синтез комплексних сполук, планування експерименту, узагальнення результатів дослідження, участь у написанні статті, формулювання висновків).
14. Величко, Е. В. Комплексное соединение дирения(III) с 3-амино-1-адамantanкарбоновой кислотой / Е. В. Величко, **А. А. Голиченко**, А. В. Штеменко // Укр. хим. журнал. – 2012. – № 3. – С. 20-24. (*Особистий внесок*: планування експерименту, узагальнення результатів дослідження, написання статті, формулювання висновків).
15. Величко, Е. В. Синтез комплексного соединения дирения(III) с 1,3-адамantanдикарбоновой кислотой цис-конфигурации / Е. В. Величко, **А. А. Голиченко**, А. В. Штеменко // Вопросы химии и хим. технологии. – 2012. – № 3. – С. 100-103. (*Особистий внесок*: планування експерименту, узагальнення результатів дослідження, написання статті, формулювання висновків).
16. **Голиченко, А. А.** Синтез, строение и свойства цис-тетрахлороди-μ-карбоксилата дирения(III) с феруловой кислотой / **А. А. Голиченко**, А. А. Роман, А. В. Штеменко // Вопросы химии и хим. технологии. – 2012. – № 4 – С. 112-115. (*Особистий внесок*: планування експерименту, узагальнення результатів дослідження, написання статті, формулювання висновків).
17. **Голиченко, А. А.** Синтез, строение и свойства цис-тетрахлороди-μ-карбоксилата дирения(III) с индолил-3-уксусной кислотой / **А. А. Голиченко**, Ю. С. Петросян, А. В. Штеменко // Вісник Одеського національного університету. Хімія. – 2012. – Т. 17, № 1. – С. 28-35. (*Особистий внесок*: синтез комплексних сполук, планування експерименту, узагальнення результатів дослідження, участь у написанні статті, формулювання висновків).
18. Третьяк, С. Ю. Взаимодействие транс- $\text{Re}_2(\text{HO-C}_{10}\text{H}_{14}\text{-COO})_2\text{Cl}_4$ с искусственными радикалами / С. Ю. Третьяк, **А. А. Голиченко**, Е. В. Величко, А. В. Штеменко // Укр. хим. журнал. – 2012. – № 10. – С. 78-82. (*Особистий внесок*: планування експерименту, узагальнення результатів дослідження, написання статті, формулювання висновків).
19. Величко, О. В. Синтез цис-тетрахлороди-μ-карбоксилата диренію(III) з 3-ацетіламіно-1-адамantanкарбоною кислотою / О. В. Величко, **О. А. Голиченко**, С. І. Нейковський, О. В. Штеменко // Вісник Одеського національного університету. Хімія. – 2012. – Т. 17, № 3. – С. 5-12. (*Особистий внесок*: планування експерименту, узагальнення результатів дослідження, написання статті, формулювання висновків).
20. Shtemenko, N. I. Synthesis, X-ray structure, interactions with DNA, remarkable in vivo tumor growth suppression and nephroprotective activity of cis-tetrachloro-dipivalato dirhenium(III) / N. I. Shtemenko, H. T. Chifotides, K. V. Domasevitch, **А. А. Golichenko**, S. A. Babiю, Z. Li, K. V. Paramonova, A. V. Shtemenko, K. R. Dunbar // Journal of Inorganic Biochemistry. – 2013. – Vol. 129. – P. 127-134. (DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2013.09.001). (*Особистий внесок*: синтез комплексних сполук,

планування експерименту, узагальнення результатів дослідження, участь у написанні статті, формулювання висновків).

21. **Голиченко, А. А.** Антирадикальные свойства цис-тетрахлороди- μ -карбоксилатов дирения(III) с индолил-3-уксусной и феруловой кислотами / **А. А. Голиченко**, Е. В. Хохотва, С. Ю. Третьяк, А. В. Штеменко // Вопросы химии и хим. технологии. – 2013. – № 6 – С. 88-91. (*Особистий внесок*: планування експерименту, узагальнення результатів дослідження, написання статті, формулювання висновків).

22. Роман, А. А. Синтез и свойства комплексного соединения дирения(III) с гистидином / А. А. Роман, **А. А. Голиченко**, А. В. Штеменко // Вопросы химии и химической технологии. – 2013.– № 6. – С. 97-99. (*Особистий внесок*: планування експерименту, узагальнення результатів дослідження, написання статті, формулювання висновків).

23. Третьяк, С. Ю. Антирадикальные свойства комплексных соединений дирения(III) с гистидином, γ -аминомасляной и аспарагиновой кислотами / С. Ю. Третьяк, А. И. Твердохлеб, **А. А. Голиченко**, А. В. Штеменко // Укр. хим. журнал. – 2013. – № 4. – С. 102-105. (*Особистий внесок*: планування експерименту, узагальнення результатів дослідження, написання статті, формулювання висновків).

24. Roman, A. A. Complex compound of dirhenium(III) with methionine / A. A. Roman, E. V. Zinchenko, **А. А. Golichenko**, A. V. Shtemenko // Вопросы химии и хим. технологии. – 2014. – № 3. – С. 15-18. (*Особистий внесок*: планування експерименту, узагальнення результатів дослідження, написання статті, формулювання висновків).

25. Величко, Е. В. Взаимодействие транс-тетрахлороди- μ -карбоксилатов дирения(III) с 3-производными 1-адамantanкарбоновой кислоты / Е. В. Величко, **А. А. Голиченко**, А. В. Штеменко // Известия высших учебных заведений. Серия Химия и химическая технология. – 2014. – Том 57, Вып. 2. – С. 51-54. (*Особистий внесок*: планування експерименту, узагальнення результатів дослідження, написання статті, формулювання висновків).

26. Роман, А. А. Кластерные соединения рения(III) с триптофаном / А. А. Роман, **А. А. Голиченко**, А. В. Штеменко // Известия высших учебных заведений. Химия и химическая технология. – 2015. – № 6. – С. 17-20. (*Особистий внесок*: планування експерименту, узагальнення результатів дослідження, написання статті, формулювання висновків).

27. **Golichenko, A. A.** Crystal structure of cis-bis(μ - β -alanine- κ^2 O:O')bis[trichloridorhenium(III)] (Re–Re) sesquihydrate / **А. А. Golichenko**, K. V. Domasevitch, D. E. Kytova, A. V. Shtemenko // Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications. – 2015. – Vol. E71. – P. 45-47. (DOI: 10.1107/S2056989014026620). (*Особистий внесок*: планування експерименту, узагальнення результатів дослідження, написання статті, формулювання висновків).

28. **Golichenko, A. A.** Crystal structure of di- μ -isobutyrate- κ^4 O:O'-bis[cis-dichlorido(dimethylsulfoxide- κ S)rhenium(III)] / **А. А. Golichenko**, A. V. Shtemenko // Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications. – 2015. – Vol. E71. – P. 1219-1221. (DOI: 10.1107/S2056989015017429). (*Особистий внесок*: планування експерименту, узагальнення результатів дослідження, написання статті, формулювання висновків).

29. Овчаренко, А. А. Комплексные соединения дирения(III) с цистином / А. А. Овчаренко, **А. А. Голиченко**, А. В. Штеменко // Вопросы химии и хим. технологии. – 2016. – № 3. – С. 16-20. (*Особистий внесок*: планування експерименту, узагальнення результатів дослідження, написання статті, формулювання висновків).
30. Овчаренко, А. А. Комплексное соединение дирения(III) с аргинином / А. А. Овчаренко, **А. А. Голиченко**, А. В. Штеменко // Вісник Одеського національного університету. Хімія. – 2016. – Т. 21. – № 2(58). – С. 38-45. (DOI: 10.18524/2304-0947.2016.2(58).74783) (*Особистий внесок*: планування експерименту, узагальнення результатів дослідження, написання статті, формулювання висновків).
31. **Golichenko, A. A.**, Synthesis of the dirhenium(III) cluster compound with cysteine / **A. A. Golichenko**, A. A. Ovcharenko, N. I. Shtemenko, A. V. Shtemenko // Укр. хим. журнал. – 2016. – Т. 82. – № 7. – С. 34-39. (*Особистий внесок*: планування експерименту, узагальнення результатів дослідження, написання статті, формулювання висновків).
32. **Golichenko, A. A.** Crystal structure of bis(ethylenedithio)tetrathiafulvalenium μ_2 -acetato-bis[tribromidorhenate(III)] 1,1,2-trichloroethane hemisolvate / **A. A. Golichenko**, A. V. Kravchenko, I. V. Omelchenko, D. M. Chudak, V. A. Starodub, B. Barszcz, A. V. Shtemenko // Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications. – 2016. – Vol. E72. – P. 712-715. (DOI: 10.1107/S2056989016006058). (*Особистий внесок*: синтез комплексних сполук для електросинтезу, планування експерименту, узагальнення результатів дослідження, участь у написанні статті, формулювання висновків).
33. **Голиченко, А. А.** Антирадикальная активность цис-тетрахлороди- μ -карбоксилатов дирения(III) / **А. А. Голиченко**, С. Ю. Третьяк, А. В. Штеменко // Вопросы химии и хим. технологии. – 2016. – № 2. – С. 21-25. (*Особистий внесок*: планування експерименту, узагальнення результатів дослідження, написання статті, формулювання висновків).
34. Парамонова, К. В. Взаємодія ДНК з кластерними сполуками ренію різних структурних типів / К. В. Парамонова, **О. А. Голіченко**, С. О. Бабій, О. В. Штеменко, Н. І. Штеменко // Світ медицини та біології. – 2016. – Т. 56, № 2. – С. 140-144. (*Особистий внесок*: синтез комплексних сполук, планування експерименту, узагальнення результатів дослідження, участь у написанні статті, формулювання висновків).
35. Полохіна, К. Вивчення взаємодії між кластерними сполуками ренію з біологічно активними лігандами та суперспіралізованою ДНК методом електронної спектроскопії / К. Полохіна, **О. Голіченко**, С. Бабій, О. Джуманіязова, О. Штеменко, Н. Штеменко // Вісник Львівського університету. Серія біологічна. – 2016. – Вип. 72. – С. 15-24. (*Особистий внесок*: синтез комплексних сполук, планування експерименту, узагальнення результатів дослідження, участь у написанні статті, формулювання висновків).
36. Третьяк, С. Ю. Взаимодействие ДФПГ-радикала с цис-тетрахлороди- μ -карбоксилатами дирения(III) / С. Ю. Третьяк, **А. А. Голиченко**, А. В. Штеменко // Вісник Одеського національного університету. Хімія. – 2016. – Т. 21, № 3(59). – С. 51–57. (DOI: 10.18524/2304-0947.2016.3(59).79588). (*Особистий внесок*:

планування експерименту, узагальнення результатів дослідження, написання статті, формулювання висновків).

37. Величко, Е. В. Взаимодействие цис-тетрахлороди- μ -адамантилкарбоксилата дирению(III) с 1,3,5-трифенилвердазильным радикалом в ацетонитриле / Е. В. Величко, Е. А. Плясовская, **А. А. Голиченко**, А. А. Штеменко // Вопросы химии и хим. технологии. – 2016. – 4(108). – С. 4-7. (*Особистий внесок*: планування експерименту, узагальнення результатів дослідження, написання статті, формулювання висновків).

38. Величко, Е. В. Вольтамперометрическое изучение системы цис-тетрагалогеноди- μ -карбоксилатодирений(III) - 1,3,5-трифенилвердазильный радикал в ацетонитриле / Е. В. Величко, Е. А. Плясовская, **А. А. Голиченко**, А. В. Штеменко // Вісник Одеського національного університету. Хімія. – 2017. – Т. 22, № 3(63). – С. 16-23. (DOI: 10.18524/2304-0947.2017.3(63).109385). (*Особистий внесок*: планування експерименту, узагальнення результатів дослідження, написання статті, формулювання висновків).

39. Barszcz, B. Resonant Raman scattering and ESR study of ET salts with rhenium-containing anions / B. Barszcz, W. Bednarski, V. Starodub, **A. Golichenko**, A. Kravchenko, A. Shtemenko // Journal of Raman Spectroscopy. – 2018. – Vol. 49, N 2. – P. 238-244. (DOI: 10.1002/jrs.5271). (*Особистий внесок*: синтез комплексних сполук, узагальнення результатів дослідження, участь у написанні статті, формулювання висновків).

40. Овчаренко, А. О. Синтез кластерних сполук дирению(III) з треоніном / А. О. Овчаренко, **О. А. Голиченко**, О. В. Штеменко // Вопросы химии и хим. технологии. – 2019. – № 1. – С. 42-48. (DOI: 10.32434/0321-4095-2019-122-1-42-48). (*Особистий внесок*: планування експерименту, узагальнення результатів дослідження, написання статті, формулювання висновків).

41. Пат. на винахід 80335 С2 Україна, МКИ С07F1/08,3/06. Спосіб одержання цис-тетрагалогено-ди- μ -адамантилкарбоксилатів дирению(III) / Штеменко О.В., Штеменко Н.І., Горіла М.В., Сорочан О.О., **Голіченко О.А.** (Україна); УДХТУ, ДНУ. – № а200510237; Заявл 31.10.2005; Опубл. 10.09.2007. – Бюл. № 14/2007. (*Особистий внесок*: синтез комплексних сполук ренію, узагальнення літературних та експериментальних даних, написання та подання патенту).

42. Пат. на винахід 81311 С2 Україна, МКИ С07F1/08,3/06. Застосування галогенокарбоксилатів дирению(III) як речовин з антипроліферативною активністю відносно клітин коренів кукурудзи та гібридами 1Д6, а також імунотропною активністю відносно взаємодії антиген-антитіло та спосіб їх одержання / Штеменко О.В., Штеменко Н.І., Горіла М.В., Сорочан О.О., **Голіченко О.А.** (Україна); УДХТУ, ДНУ. – № а200510232; Заявл 31.10.2005; Опубл. 25.12.2007. – Бюл. № 21/2007. (*Особистий внесок*: синтез комплексних сполук ренію, узагальнення літературних та експериментальних даних, написання та подання патенту).

43. Пат. на винахід 105406 Україна, МПК (2012.01) С07F 13/00. Спосіб одержання цис-тетрагалогено-ди- μ -ацетиламіноадамантилкарбоксилатів дирению(III) / Величко О.В., **Голіченко О.А.**, Штеменко О.В. (Україна); УДХТУ. – № а201207979; Заявл.

27.06.2012; Опубл. 12.05.2014. – Бюл. № 9/2014. (*Особистий внесок*: синтез комплексних сполук ренію, узагальнення літературних та експериментальних даних, написання та подання патенту).

44. Пат. на винахід 108052 Україна, МПК (2015.01) C07F 13/00. Застосування цис-тетрагалогеноди- μ -карбоксилатів диренію(III) з похідними адамантанкарбонової кислоти як антиоксидантних сполук з нефропротекторною активністю / Штеменко Н.І., Бабій С.О., Семенов С.С., Величко О.В., **Голіченко О. А.**, Штеменко О.В. (Україна); УДХТУ. – № а2014 04456; Заявл. 25.04.2014; Опубл. 10.03.2015. – Бюл. № 5/2015. (*Особистий внесок*: синтез комплексних сполук ренію, узагальнення літературних та експериментальних даних, написання та подання патенту).

45. Пат. на винахід 118048 Україна, МПК (01.2018) C07F 13/00. Спосіб одержання цис-тетрагалогено-ди- μ -амінокарбоксилатів диренію(III) / Штеменко О.В., **Голіченко О. А.**, Овчаренко А.О. (Україна); – № а 2016 11813; Заявл. 22.11.2016; Опубл. 12.11.2018. – Бюл. № 21/2018. (*Особистий внесок*: синтез комплексних сполук ренію, узагальнення літературних та експериментальних даних, написання та подання патенту).

які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

46. Третьяк, С. Ю. Антирадикальная активность производных кластера Re_2^{6+} / С. Ю. Третьяк, **А. А. Голиченко**, А. В. Штеменко // Хімія і сучасні технології: тези допов. II Міжнар. наук.-техн. конф. студ., асп. та мол. вчених (м. Дніпропетровськ, 26-28 квітня 2005 р.). – Дніпропетровськ, 2005. – С. 33.

47. Штеменко, А. В. Взаимодействие кластерных соединений рения(III) со свободными радикалами / А. В. Штеменко, **А. А. Голиченко**, С. Ю. Третьяк // XXII Междунар. конф.: тези допов. XXII Междунар. Чугаев. конф. по коорд. хим. (г. Кишинёв, 20-24 июня 2005 р.). – Кишинёв (Молдова), 2005. – С. 560.

48. Tretyak, S. Y. Interaction of quadruple bonding rhenium unit with free radicals / S. Y. Tretyak, **А. А. Golichenko**, A. V. Shtemenko // Physical methods in coordination and supramolecular chemistry: abstract of XV-th conf. (Kishinev, 27 September-1 October 2006). – Kishinev (R. Moldova), 2006. – P. 187.

49. Рандаревич, М. С. Взаимодействие дигалогенотетра- μ -карбоксилатов дирения(III) с 1,3,5-трифенилвердазильным радикалом / М. С. Рандаревич, С. Ю. Третьяк, **А. А. Голиченко** // Хімія і сучасні технології: тези допов. III Міжнар. наук.-техн. конф. студ., асп. та мол. вчених (м. Дніпропетровськ, 22-24 травня 2007 р.). – Дніпропетровськ, 2007. – С. 15.

50. Штеменко, А. В. Антирадикальные свойства галогенокарбоксилатов дирения(III) *in vitro* и *in vivo* / А. В. Штеменко, **А. А. Голиченко**, С. Ю. Третьяк, Н. И. Штеменко // XXIII Междунар. конф.: тези допов. XXIII Междунар. Чугаев. конф. по коорд. хим. (г. Одесса, 04-07 сентября 2007 р.). – Одесса, 2007. – С. 257-259.

51. Shtemenko, A. Synthesis and antiradical properties of dirhenium cluster compounds / A. Shtemenko, **А. А. Golichenko**, S. Tretyak, N. Shtemenko, M. Randarevich // Metal ions in biology and medicine: abstract of 10th Intern. sympos. (Corsica, 19-22 May 2008). – Corsica (France), 2008. – P. 229-234.

52. Третьяк, С. Ю. Взаимодействие галогенокарбоксилатов дирения(III) с гальвиноксильным радикалом / С. Ю. Третьяк, **А. А. Голиченко**, А. В. Штеменко //

- XVII Укр. конф.: тези допов. XVII Укр. конф. з неорг. хім. за участю закордонних вчених (м. Львів, 15-19 вересня 2008 р.). – Львів, 2008. – С. 92.
- 53.Третяк, С. Ю. Влияние лигандного окружения кластера Re_2^{6+} на взаимодействие со свободными радикалами / С. Ю. Третяк, **А. А. Голиченко**, А. В. Штеменко // Хімія і сучасні технології: тези допов. IV Міжнар. наук.-техн. конф. студ., асп. та мол. вчених (м. Дніпропетровськ, 22-24 квітня 2009 р.). – Дніпропетровськ, 2009. – С. 52.
- 54.Мельник, С. Г. Новый метод синтеза $[\text{Re}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2 \text{DMCO}]$ / С. Г. Мельник, **А. А. Голиченко** // VIII Всеукр. конф.: тези допов. VIII Всеукр. конф. мол. вчених, студ. та асп. з актуальних питань хімії (м. Харків, 11-14 травня 2010 р.). – Харків, 2010. – С. 66.
- 55.Shtemenko, A. V. Following investigations of antiradical and bioconjugative properties of the cluster rhenium compounds / A. V. Shtemenko, **А. А. Golichenko**, N. I. Shtemenko // 5th Intern. symp.: abstract of 5th Intern. symp. on bioorg. chem. (Bochum, 05–09 July 2010). – Bochum (Germany), 2010. – P. 66.
- 56.**Голиченко, А. А.** Процессы изомеризации галогенокарбоксилатов дирения(III): синтез, строение и биологическая активность / **А. А. Голиченко**, А. В. Штеменко // XVIII Укр. конф.: тези допов. XVIII Укр. конф. з неорг. хім. за участю закордонних вчених (м. Харків, 27 червня-01 липня 2011 р.). – Харків, 2011. – С. 18.
- 57.Величко, Е. В. Синтез и строение производных Re_2^{6+} с 3-гидрокси-1-адамantanкарбоновой кислотой / Е. В. Величко, **А. А. Голиченко**, А. В. Штеменко // XVIII Укр. конф. з неорг. хім.: тези допов. XVIII Укр. конф. з неорг. хім. за участю закордонних вчених (м. Харків, 27 червня-01 липня 2011 р.). – Харків, 2011. – С. 70.
- 58.Shtemenko, A. Design of the Rhenium-Platinum antitumor system and cisplatin-induced toxicity defense / A. Shtemenko, **А. Golichenko**, D. Bobukhov, S. Babi, N. Shtemenko // 1st Sympos. on funct. metal compl. that bind to biomol.: abstract of 1st Sympos. on functional metal complexes that bind to biomol. (Barcelona, 09-10 September 2013). – Barcelona (Spain), 2013. – P. 14.
- 59.**Голиченко, А. А.** Антиоксидантная активность галогенокарбоксилатов дирения(III) *in vitro* и *in vivo* / **А. А. Голиченко**, С. Ю. Третяк, И. В. Леус, А. В. Штеменко // Актуальні проблеми сучасної біохімії та клітинної біології : тези допов. Друга Міжнар. наук. конф. (м. Дніпропетровськ, 24-25 вересня 2013 р.). – Дніпропетровськ, 2013. – С. 45.
- 60.Парамонова, К. В. Дослідження взаємодії металоорганічних сполук ренію з Calf Thymus DNA / К. В. Парамонова, **О. А. Голіченко**, Н. І. Штеменко // Актуальні проблеми сучасної біохімії та клітинної біології: тези допов. Друга Міжнар. наук. конф. (м. Дніпропетровськ, 24-25 вересня 2013 р.). – Дніпропетровськ, 2013. – С. 107.
- 61.Роман, А. О. Дослідження взаємодії тетра-N-бутиламоній октахлородиренату(III) з іоногенними амінокислотами / А. О. Роман, **О. А. Голіченко**, О. В. Штеменко // Фізіолого-біохімічні і технологічні аспекти охорони навколишнього середовища: тези допов. Всеукр. наук.-практ. конф. (м. Мелітополь, 13-14 листопада 2013 р.). – Мелітополь, 2013. – С. 86.

62. Пигуль, А. И. Гидролиз комплексных соединений рения(III) в физиологических растворах / А. И. Пигуль, **А. А. Голиченко**, А. В. Штеменко // Хімічні Каразінські читання: тези допов. VI Всеукр. наук. конф. (м. Харків, 22-24 квітня 2014 р.). – Харків, 2014. – С. 76-77.
63. Роман, А. А. Синтез, строение и свойства цис-тетрахлороди-μ-карбоксилата дирения(III) с триптофаном / А. А. Роман, **А. А. Голиченко**, А. В. Штеменко // XIX Укр. конф.: тези допов. XIX Укр. конф. з неорг. хім. за участю закордонних учених (м. Одеса, 07-11 вересня 2014 р.). – Одеса, 2014. – С. 63.
64. Третьяк, С. Ю. Механизм взаимодействия $cis\text{-Re}_2(i\text{-C}_3\text{H}_7\text{COO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMSO}$ с ТФВ-радикалом / С. Ю. Третьяк, Е. В. Хохотва, **А. А. Голиченко**, А. В. Штеменко // XIX Укр. конф. з неорг. хім.: тези допов. XIX Укр. конф. з неорг. хім. за участю закордонних учених (м. Одеса, 07-11 вересня 2014 р.). – Одеса, 2014. – С. 95.
65. Величко, О. В. Синтез, строение и свойства смешанолигандных трихлоротри-μ-карбоксилатов дирения(III) с производными адамантанкарбоновых кислот / О. В. Величко, **А. А. Голиченко**, А. В. Штеменко // XIX Укр. конф. з неорг. хім.: тези допов. XIX Укр. конф. з неорг. хім. за участю закордонних учених (м. Одеса, 07-11 вересня 2014 р.). – Одеса, 2014. – С. 34.
66. **Голиченко, А. А.** Кластерные соединения рения как биологически активные вещества / **А. А. Голиченко**, А. В. Штеменко // XIX Укр. конф. з неорг. хім.: тези допов. XIX Укр. конф. з неорг. хім. за участю закордонних учених (м. Одеса, 07-11 вересня 2014 р.). – Одеса, 2014. – С. 19.
67. Полохіна, К. В. Вивчення протипухлинної активності кластерної сполуки ренію з ферулатними лігандами / К. В. Полохіна, **О. А. Голіченко**, С. О. Бабій, О. В. Штеменко, Н. І. Штеменко // XI Укр. біохім. конгр.: тези допов. XI Укр. біохім. конгр. (м. Київ, 06-10 жовтня 2014 р.). – Київ, 2014. – С. 195.
68. Barszcz, B. Resonant Raman scattering in ET salts of Re_2X_8 ($\text{X}=\text{Cl}, \text{Br}$) anions / B. Barszcz, A. V. Kravchenko, A. V. Shtemenko, **A. A. Golichenko**, S. V. Shishkina, I. V. Omelchenko, V. A. Starodub // 11th Intern. sympos. ISCOM 2015: abstract of 11 Intern. sympos. on crystalline organic metals, superconductors and magnets (ISCOM 2015) (Bad Gögging, September 6 – 11, 2015) (Bad Goegging, 06-11 September 2015). – Bad Goegging (Germany), 2015. – P. PI-33.
69. Shtemenko, N. New data about mechanism of biological activity of binuclear Rhenium(III) clusters / N. Shtemenko, S. Babiy, **A. Golichenko**, A. Shtemenko // 3 Sympos. on funct. metal compl. that bind to biomol.: abstract of 3 Sympos. on functional metal complexes that bind to biomol. (Palma de Mallorca, 28-29 April 2016). – Palma de Mallorca (Spain), 2016. – P. 107.
70. Дегтярьов, В. Синтез та будова комплексу диренію(III) з імідазолом / В. Дегтярьов, О. Величко, **О. Голіченко**, О. Штеменко // Львівські хімічні читання – 2017: тези допов. XVI наук. конф. (м. Львів, 28-31 травня 2017 р.). – Львів, 2017. – С. Н5.
71. **Голіченко, О. А.** Кластерні сполуки ренію як біологічно активні речовини / **О. А. Голіченко**, О. В. Штеменко // XX Укр. конф. з неорг. хім.: тези допов. XX Укр. конф. з неорг. хім. за участю закордонних учених (м. Дніпро, 17-20 вересня 2018 р.). – Дніпро, 2018. – С. 18.

72. Величко, О. В. Дослідження взаємодії тетрабутиламоній октахлородиренату(III) з бурштиною кислотою / О. В. Величко, **О. А. Голіченко**, О. В. Штеменко // XX Укр. конф. з неорг. хім.: тези допов. XX Укр. конф. з неорг. хім. за участю закордонних учених (м. Дніпро, 17-20 вересня 2018 р.). – Дніпро, 2018. – С. 52.

73. Овчаренко, А. О. Синтез нової кластерної сполуки біс-ацетонітрил-цис-тетрахлориди- μ -тирозинатодиреній(III) хлориду / А. О. Овчаренко, **О. А. Голіченко**, О. В. Штеменко // XX Укр. конф. з неорг. хім.: тези допов. XX Укр. конф. з неорг. хім. за участю закордонних учених (м. Дніпро, 17-20 вересня 2018 р.). – Дніпро, 2018. – С. 43.

АНОТАЦІЯ

Голіченко О.А. Синтез, будова та властивості кластерних сполук ренію(III) з біологічною активністю. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.01 – неорганічна хімія. – Інститут загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського НАН України, Київ, 2019.

Дисертаційна робота присвячена розробці основних принципів та конкретних шляхів безавтоклавного синтезу і взаємоперетворень біядерних галогенокарбоксилатів ренію(III) різних структурних типів, встановленню впливу будови синтезованих сполук на біологічну активність та створенню моделі біологічної дії кластерних сполук ренію(III) шляхом вивчення процесів комплексоутворення їх з функціональними групами речовин, що входять до складу живих організмів. За допомогою даних рентгеноструктурного аналізу та інших фізико-хімічних методів дослідження доведено місточкову координацію карбоксилатних лігандів до кластеру Re_2^{6+} через атоми Оксигену. У результаті проведеного дослідження показано, що біядерний координуючий центр з мультиплетним зв'язком реній-реній, який містить δ -компоненту, здатний через незначну енергію $\delta \rightarrow \delta^*$ розщеплення, відігравати роль «пастки» вільних радикалів. Доведено антиоксидантну та протипухлинну активність галогенокарбоксилатів диренію(III). Показано, що однією із важливих причин наявності антиракової та інших видів біологічної активності є координація комплексних сполук Re(III) до складових частин біомолекул (білків, ДНК).

Ключові слова: координаційні сполуки, реній, синтез, комплекси диренію(III), почверний зв'язок, протеїногенні амінокислоти, антирадикальні властивості, взаємодія з білком, ДНК, біологічна активність.

АННОТАЦИЯ

Голиченко А.А. Синтез, строение и свойства кластерных соединений ренію(III) с биологической активностью. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.01 – неорганическая химия. – Институт общей и неорганической химии им. В.И. Вернадского НАН Украины, Киев, 2019.

Диссертационная работа посвящена разработке основных принципов и конкретных путей безавтоклавного синтеза и взаимопревращений биядерных галогенокарбоксилатов рения(III) разных структурных типов, установлению влияния строения синтезированных соединений на биологическую активность и созданию модели биологического действия кластерных соединений рения(III) путём изучения процессов их комплексообразования с функциональными группами веществ, входящих в состав живых организмов. С помощью данных рентгеноструктурного анализа и других физико-химических методов исследования доказано мостиковую координацию карбоксилатных лигандов к кластеру Re_2^{6+} через атомы кислорода. В результате проведенного исследования показано, что биядерный координирующий центр с мультиплетной связью рений-рений, содержащий δ -компоненту, способен, в силу незначительной энергии $\delta \rightarrow \delta^*$ расщепления, играть роль «ловушки» свободных радикалов. Доказана антиоксидантная и противоопухолевая активность галогенокарбоксилатов дирения(III). Показано, что одной из важных причин наличия антираковой и других видов биологической активности является координация комплексных соединений Re(III) к составным частям биомолекул (белков, ДНК).

Ключевые слова: координационные соединения, рений, синтез, комплексы дирения(III), четверная связь, протеиногенные аминокислоты, антирадикальные свойства, взаимодействие с белком, ДНК, биологическая активность.

SUMMARY

Golichenko O.A. Synthesis, structure and properties of rhenium(III) cluster compounds with biological activity. – Manuscript.

Thesis for the degree of doctor of chemical sciences the specialty 02.00.01 – inorganic chemistry. – V.I. Vernadskii Institute of General and Inorganic Chemistry of the Ukrainian National Academy of Sciences, Kyiv, 2019.

The dissertation focuses on the development of the basic principles and concrete ways of nonautoclave synthesis and interconversions of rhenium(III) binuclear halogenocarboxylates of all possible structural types, on the determination of the influence of synthesized compounds structures, on biological activity, and the determination of a biological action model of rhenium(III) cluster compounds by studying the processes of their complexation with the functional groups of substances included in the living organisms. The nonautoclave methods for the synthesis of dirhenium(III) complex compounds with halide and carboxylate ligands of various structural types have been developed. The salt SnCl_2 is proposed to be a reducing agent for the conversion of Re(VII) compounds into the Re_2^{6+} derivatives. The possibility of interconversions between compounds of all possible structural types is shown. With the help X-ray diffraction analysis data and other physico-chemical methods of research, it has been proved that the bridge coordination to the Re_2^{6+} cluster unit through the Oxygen atoms is found the all investigated carboxylate ligands. It has been shown that this method of coordination is set

by the formation of non-elastic five-membered cycles between the carboxyl group of the ligand and rhenium-rhenium quadruple bond.

Study of hydrolysis of cis-tetrachlorodi- μ -carboxylates of dirhenium(III) was carried out due to the electronic adsorption and IR spectroscopy and pH-meter. As a result of the study, a hydrolysis route, which initially leads to the gradual replacement of the chloride ligands of a complex compound with OH groups, and subsequently to the conversion of Re(III) compounds into the derivative of Re(IV) was proposed. The dependence of resistance to hydrolysis on the structure of the complex compound, the temperature and pH was determined.

It is also shown that the electronic absorption spectroscopy is a reliable method of investigation to study the interconversions in the system artificial radical - Re_2^{6+} system. Since in the final product of interaction with the radical in the EAS the conservation of the maximum absorption corresponding to the $\delta \rightarrow \delta^*$ -electron transition is observed, it can be argued that the complex compound of rhenium(III) exhibits catalytic properties and acts as a "trap" of free radicals due to the presence of a quadruple Re-Re bond and the formation of intermediate complexes with a charge transfer.

The dependence of the structure of dirhenium(III) complex compounds and anticarcinogenic activity was established. It has been determined that the tetrachlorodi- μ -carboxylates of dirhenium(III) exhibits their own anti-carcinogenic activity, which depends on the structure of the complex compound and is maximal (up to 99%) for the substances with ligands - indolyl-3-acetic and ferulic acid, which is consistent with the results of the study of their interaction with biological macromolecules (DNA and proteins). It has been proved that the interaction of rhenium(III) complex compounds with proteins (albumin, SOD) does not lead to the loss of the native conformation of the protein molecule and its biological activity, which may be the basis for the creation of biomimetics with strong antioxidant properties on the basis of the halogenocarboxylates of dirhenium(III) containing rhenium-rhenium quadruple bond.

The obtained results allow us to conclude that one of the important reasons for the presence of anticancer and other biological activities is the coordination of Re(III) complex compounds with the components of biomolecules (proteins, DNA).

Keywords: coordination compounds, rhenium, synthesis, dirhenium(III) complexes, quadruple bond, proteinogenic amino acids, antiradical properties, interaction with protein, interaction with DNA, biological activity.