

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію **Пілецької Ксенії Олександрівни** «Координаційні сполуки Re(I) з 9-метиладеніном, амінокислотами та похідними 1,2,4-триазолу», поданої на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.01 – неорганічна хімія.

Актуальність теми дисертації

Унікальні властивості координаційних сполук ренію та технецію обумовили можливість їх використання не тільки в різних сучасних напрямках розвитку техніки, а і у медицині. Особливо це відноситься до карбонільних комплексів ренію(I) з N-гетероциклічними лігандами, висока інтенсивність, квантовий вихід люмінесценції яких забезпечують можливість за невисокої концентрації речовини зафіксувати сигнал. При цьому великий зсув Стокса та тривалість життя люмінесценції допомагають виділити сигнал на фоні автофлюоресценції клітин, що важливо для візуалізації патологічних клітин та процесів. Важливо відмітити, що ядро $\text{fac-Re}(\text{CO})_3^+$ є стійким та нетоксичним для організму, тому комплекси на його основі можна використовувати у біологічних системах.

В цьому плані важливим є вивчення взаємодії $\text{fac-Re}(\text{CO})_3^+$ -вмісних сполук з біомолекулами, інформація про які майже відсутня. Саме тому тема дисертації Пілецької Ксенії Олександрівни, що спрямована на розробку оригінальних методик синтезу, визначення будови та фотофізичних властивостей нових карбонільвмісних комплексів ренію(I) з протеїногенними амінокислотами та основами, що входять до складу ДНК, є актуальною як для координаційної, так і біонеорганічної хімії. На підставі результатів проведеного дослідження будови цих сполук з'явиться можливість синтезувати біомаркери, що можуть бути специфічно доставлені до клітин або тканин.

Зв'язок теми дисертації з науковими програмами

Дисертаційна робота виконана на кафедрі неорганічної хімії «Українського державного хіміко-технологічного університету» у рамках держбюджетних НДР: «Кластерні та супрамолекулярні сполуки перехідних

елементів як біологічно активні речовини та матеріали для нової техніки» (№ держреєстрації 0108U001161, 2008-2010 рр.), «Кластерні сполуки та наноструктурні системи на основі перехідних елементів IV-VII груп для нових біоактивних та функціональних матеріалів (№ держреєстрації 0111U000111, 2011-2013 рр.), «Координаційні сполуки Re(I, III) та Zr(IV) як основа для синтезу біологічно активних речовин та функціональних матеріалів» (№ держреєстрації 0114U002488, 2014-2016 рр.), співвиконавцем яких є дисертант.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

В роботі синтезовано, встановлено склад, будову та властивості 17 нових координаційних сполук Re(I) з 9-метиладеніном, амінокислотами та похідними 1,2,4-триазолу з використанням наступних методів дослідження: високоефективна рідинна хроматографія, елементний аналіз, ІЧ-, ЯМР-спектроскопія, мас-спектрометрія, люмінесцентна спектроскопія, рентгеноструктурний аналіз.

Наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації на підставі даних, одержаних сукупністю зазначених фізико-хімічних методів, є обґрунтованими, виваженими і накреслюють подальший розвиток досліджень в області цілеспрямованого синтезу комплексів з біомолекулами для одержання на їх основі біомаркерів з люмінесцентними властивостями.

Новизна дослідження та одержаних результатів

В результаті виконання дисертації вперше синтезовані та виділені в індивідуальному стані 17 координаційних сполук на основі карбонілів Re(I), досліджені їх спектральні характеристики та встановлено молекулярну будову шістьох комплексних сполук. Пілецька К.О. одержала нові наукові результати, серед яких варто виділити наступні:

- одержано трикарбонільний комплекс Re(I) з 9-метиладеніном, що підтверджує можливість координації ядра fac-Re(CO)₃⁺ до молекули ДНК через аденін.
- На підставі результатів дослідження взаємодії сполук ренію(I) з протеїногенними амінокислотами зроблено висновок про спроможність

- трикарбонільних комплексів Re(I) до координації з пептидами та білками.
- Визначено, що спектрально-люмінесцентні характеристики вперше отриманих трикарбонільних комплексів Re(I) з похідними 1,2,4-триазолу, їх стійкість у фізіологічних умовах свідчать про потенційну придатність вказаних сполук для використання у якості біомаркерів у живих організмах.
 - Розроблено методологію селективного приєднання пептиду до комплексу $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{MebruCOOH})\text{Br}]$, який може бути використаний як біомаркер.

Практичне значення одержаних результатів

В роботі вирішено наукову та практичну задачу щодо цілеспрямованого синтезу трикарбонільних комплексів ренію(I) з біомолекулами. Отримано масив даних про взаємодію трикарбонільних комплексів ренію(I) з похідними пуринових основ та деякими бідентатними амінокислотами (аланін, валін, лейцин, серин, треонін, фенілаланін) та тридентатними (метіонін, аспарагін та цистеїн) в умовах синтезу, наближених до існуючих у біологічних системах. Розроблені методи синтезу складуть основу для спрямованого синтезу як комплексів ренію(I) з іншими лігандними системами, так і аналогічних сполук технецію. Прикладна значимість синтезованих трикарбонільних комплексів Re(I) з похідними 1,2,4-триазолу полягає в можливості їх використання в якості люмінофорів у матеріалах для техніки та у створенні біологічних маркерів у біомедицині.

Розроблена методологія приєднання пептидів до люмінесцентного комплексу ренію(I) шляхом утворення біокон'югату на їх основі, яка перевірена на прикладі зв'язування рецепторного пептиду (енкефаліну), що буде виконувати транспортну роль з люмінесцентним комплексом $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{MebruCOOH})\text{Br}]$. Таким чином, створено фундамент для одержання нових біомаркерів, які можуть бути спрямовано доставлені до клітин або тканин, що досліджуються.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті. Автореферат, 6 статей у фахових періодичних наукових виданнях та 4 тези доповідей на міжнародних і всеукраїнських конференціях

повністю відображають зміст дисертаційної роботи.

Аналіз змісту та структури дисертації

Дисертація загальним обсягом 142 сторінки друкованого тексту складається з анотації, вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних джерел (119 найменувань) та чотирьох додатків. Робота ілюстрована 55 рисунками та містить 25 таблиць.

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

Перший розділ (літературний огляд) містить інформацію про будову та фотофізичні властивості трикарбонільних комплексів ренію(I), але даних про їх взаємодію з біомолекулами на теперішній час бракує. Разом з цим, такі дані необхідні, оскільки карбонільні комплекси ренію(I), зокрема з N^N-гетероциклічними лігандами є доволі перспективними як біомаркери та потенційні терапевтичні агенти в складі сполук з пуриновими основами та амінокислотами.

У другому розділі наведені реактиви і матеріали, методики одержання вихідних сполук Ренію (LiReO_4 , $\text{Re}(\text{CO})_5\text{Br}$, $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]\text{Br}$). Описано методи фізико-хімічних досліджень, складу, будови та фотофізичних властивостей синтезованих комплексів ренію(I).

Третій розділ присвячено особливостям синтезу та встановленню складу, будови трикарбонільних комплексних сполук ренію(I) з 9-метиладеніном та амінокислотами. Встановлено, що координація 9-метиладеніну з $\text{fac-}[\text{Re}(\text{CO})_3]^+$ ядром відбувається через аміногрупу та N7 атом пуринового кільця, а амінокислот, залежно від їх дентатності, через аміно- та карбоксильну групи, або за участю третьої функціональної групи, що має у своєму складі S або N атом, що доведено прямим рентгеноструктурним аналізом монокристалів двох комплексів Re(I) з валіном та цистеїном. Прогнозована можливість взаємодії ядра $\text{fac-}[\text{Re}(\text{CO})_3]^+$ з пептидами, білками та ДНК.

У четвертому розділі наведено розроблені методики синтезу на основі

ядра $\text{fac-}[\text{Re}(\text{CO})_3]^+$ з похідними 1,2,4-триазолу. Встановлено їх склад, будову та придатні для візуалізації люмінесцентні властивості. Розроблена методика одержання потенційних біомаркерів шляхом приєднання пептидів до комплексу $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{MeBr}u\text{COOH})\text{Br}]$ та проведено зв'язування енкефаліну з цим комплексом.

Зауваження щодо змісту й оформлення

1. Дані елементного аналізу комплексів **K1-K7** (табл. 3.1, 3.3), ПМР спектроскопії (рис. 3.4, табл. 3.5), а також РСА комплексу **K3** не досить переконливо демонструють наявність адсорбційної води в їх молекулах. Щодо термічних досліджень комплексу **K1**, то бажано було б навести криву ТГ та провести елементний аналіз залишків, отриманих після ізотермічних витримок.

2. Відсутність в роботі ІЧ та ПМР спектрів вихідних амінокислот та похідних 1,2,4-триазолу ускладнює інтерпретацію спектрів відповідних комплексів. До того ж, для більш повної характеристики зв'язків реній-ліганд доцільно було б навести частоти валентних коливань зв'язків Re-O та Re-S .

3. ^1H ЯМР спектри комплексів **K2-K7** реєстрували в ДМСО- d_6 , тому замість загальної фрази «нерозчинні у воді та полярних і неполярних органічних розчинниках» доцільно було б конкретизувати їх список.

4. Обґрунтування використання в якості вихідного реагенту для синтезу комплексів **K1-K7** сполуки $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]\text{Br}$ дублюється на стор. 48, 68. Методики синтезу **K2-K6** (стор. 57) та **K8-K9** (стор. 69) однотипні; синтез **K-7** (стор. 58) подібний до **K-10** (стор. 70). Практично дублюється опис ІЧ спектрів комплексів **K2-K7** (стор. 60) та **K8-K10** (стор. 72-73). На мій погляд ці дані для комплексів з бідентатною і тридентатною координацією амінокислот можна було б об'єднати.

5. В роботі на стор. 31, 34, 38, 42, 44, 48, 49, 50, 53, 58, 68, 73, 74, 80, 97, 104, 108 та ін. зустрічаються невдалі вирази та описки, які переважно типові для комп'ютерного редагування тексту.

Наведені зауваження не принципові та не знижують загального позитивного враження від дисертації, яка виконана на високому професійному рівні.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

На основі вищевикладеного вважаю, що дисертаційна робота Пілецької Ксенії Олександрівни «Координаційні сполуки Re(I) з 9-метиладеніном, амінокислотами та похідними 1,2,4-триазолу» являє собою завершене наукове дослідження, яке за актуальністю, новизною, практичною цінністю, достовірністю експериментальних даних та обґрунтованістю висновків відповідає вимогам п.п. 9, 11, 12 та 13 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 (із змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015, № 567 від 27.07.2016), а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.01 – неорганічна хімія.

Офіційний опонент,

доцент кафедри загальної хімії та полімерів

Одеського національного університету імені І.І. Мечникова,

кандидат хімічних наук, доцент

Н.В. Шматкова

Підпис Н.В. Шматкової засвідчую

Вчений секретар ОНУ імені І.І. Мечникова

канд. хім. наук, доцент

С.В. Курандо



20.06.2017р