

ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД  
«УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»  
МІНІСТЕРСТВА ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ НАУКИ І ТЕХНОЛОГІЙ  
НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ  
«УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»  
МІНІСТЕРСТВА ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

ГУСАК ЮЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 546.719:541.49:547

ДИСЕРТАЦІЯ

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ КООРДИНАЦІЙНИХ СПОЛУК РЕНІУ У  
НИЖЧИХ СТУПЕНЯХ ОКИСНЕННЯ З АМІНОКИСЛОТАМИ ТА  
ПЕПТИДАМИ

10 Природничі науки

102 Хімія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ Ю. В. Гусак

Науковий керівник: Штеменко Олександр Васильович, доктор хімічних наук,  
професор

Дніпро – 2025

## АНОТАЦІЯ

*Гусак Ю.В.* Синтез та властивості координаційних сполук ренію у нижчих ступенях окиснення з амінокислотами та пептидами. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю «102 Хімія» (галузь знань «10 Природничі науки»). – Український державний університет науки і технологій Навчально-науковий інститут «Український державний хіміко-технологічний університет», МОН України, Дніпро, 2025.

Аналіз літературних джерел дозволяє зробити висновок, що такі низькомолекулярні біоліганди, як пептиди, та їх складові амінокислоти, природного або штучного походження, є досить перспективними фармакологічними агентами, що здатні ефективно впливати на численні внутрішньоклітинні процеси. Саме тому, на нашу думку, синтез кластерних сполук галогенокарбоксилатів ренію у нижчих ступенях окиснення з такими біолігандами, є актуальним завданням на сьогоднішній день, бо вони є перспективними речовинами для створення на їх основі високоефективних, таргетних та нетоксичних лікарських препаратів для протипухлинної та імунотерапії.

Отже, метою даної дисертаційної роботи є синтез комплексних сполук ренію у нижчих ступенях окиснення з низькомолекулярними біолігандами, а саме амінокислотами та дипептидами гліцилового ряду. Дослідження їх структури, властивостей та біологічної активності.

Вперше синтезовано та виділено в індивідуальному стані 7 нових біядерних комплексних сполук ренію(III) з пептидами та амінокислотами, двох структурних типів, а саме: цис-[Re<sub>2</sub>(Ile)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>·(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub>, цис-[Re<sub>2</sub>(Ser)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>·CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub>, цис-[Re<sub>2</sub>(Pro)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>·(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub>, цис-[Re<sub>2</sub>(Asp)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>·(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub>, цис-[Re<sub>2</sub>(Glu)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>·(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub>, транс-[Re<sub>2</sub>(Gly-Leu)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>·(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub>, транс-[Re<sub>2</sub>(Gly-Phe)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>·(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub>.

Для визначення складу та будови синтезованих сполук застосовували наступні методи дослідження: елементний аналіз, ІЧ-спектроскопію та електронну абсорбційну спектроскопію в ультрафіолетовій і видимій областях спектру.

Для того, щоб уникнути взаємодії вихідної сполуки  $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$  з розчинником, його взаємодію з дипептидами гліцилового ряду, а саме гліцил-лейцином та гліцил-фенілаланіном проводили у ацетонітрілі, на відміну від відомих методик де використовували метанол. Реакційні суміші, перемішували на лабораторному шейкері протягом 16 діб. Синтез проводили за кімнатної температури, з подальшим випаровуванням розчинників без інерту. Речовини перекристалізували з ізопропілового спирту для видалення непрореагованих вихідних сполук, а потім висушували під вакуумом. Нова методика дала змогу одержати нові сполуки транс-конфігурації загальної формули транс- $[\text{Re}_2(\text{Gly-X})_2\text{Cl}_4 \cdot (\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{Cl}_2$  (де X – це пептидний залишок лейцину (Leu) та фенілаланіну (Phe)). Їх склад та будову підтвердили за допомогою елементного аналізу, ІЧ- та електронної абсорбційної спектроскопії. У видимій області спектру обох розчинів спостерігали дублетну картину ( $12500$  та  $16130 \text{ cm}^{-1}$ ), що відповідає  $\delta \rightarrow \delta^*$ -електронному переходу почверного зв'язку Re-Re характерного для розчинів транс-тетрахлориди- $\mu$ -амінокарбоксилатів диренію(III). Поява смуг коливань при  $\approx 1485 \text{ cm}^{-1}$  для обох сполук характерні для  $\nu_s(\text{CO})$  координованої карбоксилатної групи, що вказало на місточкову координацію цієї групи до кластеру  $\text{Re}_2^{6+}$ .

При вивченні взаємодії диренію(III) за амінокислотами, методики були оптимізовані для того, щоб максимально розчинити вихідні амінокислоти і при цьому уникнути гідролізу вихідної сполуки тетра-*n*-бутиламоній октахлоридиренату(III). Наприклад, взаємодію  $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$  з серином та ізолейцином проводили у суміші ацетонітрилу та ацетону з можливістю додаткового додавання води, яка покращує розчинність використаних амінокислот. Вода додавалася порціями, бо експериментально було встановлено, що при додаванні одразу всього об'єму води, необхідної для розчинення амінокислоти, спостерігали гідроліз вихідної сполуки  $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$ . Взаємодію

диренію(III) з проліном проводили при додаванні хлоридної кислоти, що пов'язано з високою основністю проліна, яка спричиняє руйнування кластерного фрагменту реній-реній. На відміну від відомих методик, синтезовані комплексні сполуки промивали не етилацетатом (через низьку розчинність одержаних комплексних сполук у цьому розчиннику), а сумішшю етилацетату та ізопропілового спирту для відмивання від надлишку ліганду, а також непрореагованого  $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$ . Завдяки оптимізації методик вдалося отримувати комплексні сполуки диренію(III) цис-конфігурації з амінокислотами з вищою чистотою і більшим виходом продукту (на  $\approx 5\%$ ).

За новою методикою були синтезовані і виділені в індивідуальному стані нові комплексні сполуки диренію(III) цис-конфігурації з амінокислотами, загальної формули цис- $[\text{Re}_2(\text{AK})_2\text{Cl}_4 \cdot (\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{Cl}_2$ , де АК- це ізолейцин (Ile), серин(Ser), пролін (Pro), аспарагінова (Asp) та глутамінова (Glu) кислоти. Будова та склад одержаних речовин були доведені за допомогою елементного аналізу, ІЧ-спектроскопії та електронної абсорбційної спектроскопії в ультрафіолетовій і видимій областях спектру. В ЕСП розчинів одержаних речовин спостерігався характеристичний максимум поглинання у видимій області спектру в діапазоні  $15600\text{--}16700\text{ см}^{-1}$ . Цей пік відповідає  $\delta \rightarrow \delta^*$ - електронному переходу почверного зв'язку Re-Re для сполук з цис-розташуванням двох місточково координованих карбоксилатних груп у лігандному оточенні кластеру  $\text{Re}_2^{6+}$ .

Дослідження УФ-області новосинтезованих цис-тетрахлориди- $\mu$ -амінокарбоксилатів диренію(III) показало, що друга смуга поглинання знаходиться у діапазоні  $32200\text{--}29300\text{ см}^{-1}$  і відповідає електронному переходу з перенесенням заряду (ППЗ)  $L^{\pi}_{\text{Cl}} \rightarrow \text{Re}$ . Максимум поглинання у видимій області спектра може вказувати на цис-розташування двох місточково координованих карбоксилатних груп, що знаходяться у лігандному оточенні кластеру  $\text{Re}_2^{6+}$ , а розташування смуги поглинання в УФ-діапазоні вказує на наявність хлору в екваторіальних положеннях. В УФ-області ЕСП досліджуваних речовин цис-конфігурації, на відміну від спектру вихідної сполуки -  $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$ , вдалося зафіксувати характеристичний перегин для цис-тетрахлориди- $\mu$ -

амінокарбоксилатів диренію(III) при  $\approx 29000 \text{ cm}^{-1}$ , який відповідає ППЗ  $L^{\pi}_{Cl} \rightarrow Re$ .

Щоб підтвердити склад нових синтезованих сполук, використовували ІЧ-спектроскопію. Спільною для всіх речовин цис-конфігурації стала наявність слабо розщепленої смуги в області  $1466\text{-}1458 \text{ cm}^{-1}$ , яку відносять до  $\nu_s(CO)$ , що характерно для координованої карбоксилатної групи та свідчить про місточкову координацію цієї групи до біядерного фрагменту  $Re_2^{6+}$ . При взаємодії ренію(III) з аспарагіноюю та глутаміноюю кислотами, з'ясували, що координація до ренієвого кластеру також відбувається через одну з карбоксильних груп. Про це свідчили дані ІЧ-спектрів одержаних сполук де були присутні дуже інтенсивні смуги в області  $1750\text{-}1700 \text{ cm}^{-1}$ , характерні для некоординованої CO-групи та слабо розщеплені смуги в області  $1420\text{-}1480 \text{ cm}^{-1}$ , яку відносять до  $\nu_s(CO)$  координованої карбоксилатної групи.

Вперше, за допомогою реагенту Едмана - фенілізотіоціанату, встановили, що координація ренієвого кластеру до L-моноамінодикарбонових кислот, таких як аспарагінова та глутамінова кислот, можлива лише через карбоксильну групу у  $\alpha$ -положенні. Для цього спочатку одержали фенілтіогідантоїнові похідні аспарагінової і глутамінової кислот, заблокувавши їх вільну  $\alpha$ -карбоксильну групу фенілізотіоціанатом, і експериментально з'ясували, що координація амінокислотного ліганду до кластеру ренію, через вільну карбоксилатну групу, що знаходиться у бічному ланцюзі L-моноамінодикарбоновими кислот не відбувається.

Під час вивчення стійкості у фізіологічному розчині синтезованих цис- та транс-тетрахлориди- $\mu$ -амінокарбоксилатів диренію(III) були визначені період напівперетворення та тривалість гідролізу речовин. Встановили, що найбільшу стійкість проявили комплекси цис-конфігурації, а саме, більш стійкими виявилися сполуки з аспарагіноюю та глутаміноюю кислотами, що може бути пов'язано з наявністю у їх складі додаткової некоординованої карбоксилатної групи. Досить стійкою виявилася речовина цис- $[Re_2(He)_2Cl_4 \cdot (CH_3CN)_2]Cl_2$  з ізолейцином, що може бути пов'язано з його гідрофобністю. Комплексні сполуки диренію(III) з серином та проліном виявили найменшу стабільність у фізіологічному розчині

серед цис-ізомерів ренію у нижчих ступенях окиснення. Досліджуючи комплексні речовини диренію(III) з дипептидами, що мали транс-конфігурацію, для обох досліджуваних комплексів в спектральних картинах спочатку фіксували зменшення інтенсивності максимуму поглинання при  $12500\text{ см}^{-1}$ , який повністю зникав за  $\approx 5-7$  годин. Ці дані свідчили про перегрупування сполук з транс- у цис-конфігурацію з приєднанням молекул розчинника в аксіальне положення кластерного фрагменту  $\text{Re}_2^{6+}$ . Ще одним підтвердженням повного проходження транс-цис-ізомеризації було зменшення інтенсивності другої полоси поглинання та її здвиг з  $\approx 16130\text{ см}^{-1}$  до  $\approx 16400\text{ см}^{-1}$ , характерного піку для цис-ізомерів ренію(III).

Представлені у роботі результати дозволяють прогнозувати стабільність усіх синтезованих речовин при їх застосуванні як біологічно-активних речовин та реагентів для синтезу нових комплексних сполук.

Методом аналізу флуоресцентної резонансної передачі енергії (FRET) дослідили стабілізацію G-квадруплексів ДНК речовинами цис- $[\text{Re}_2(\text{Asp})_2\text{Cl}_4 \cdot (\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{Cl}_2$ , та цис- $[\text{Re}_2(\text{Glu})_2\text{Cl}_4 \cdot (\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{Cl}_2$ . На відміну від аспарагінової кислоти (Asp) у глутамінової (Glu) – друга карбоксильна група відділена від  $\alpha$ -вуглецевого атома не одною, а двома метиленовими групами. Незважаючи на таку незначну відмінність у структурній будові амінокислот, це призвело до суттєвих змін їх хімічних властивостей. Під час досліджень виявили, що обидві досліджувані комплексні сполуки диренію(III) демонструють специфічне зв'язування з квадруплексом skit1, а цис- $[\text{Re}_2(\text{Glu})_2\text{Cl}_4 \cdot (\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{Cl}_2$  також має сильну стабілізаційну активність до квадруплекса HTelo21. У той же час обидві сполуки не проявили ніякої стабілізаційної активності для ДНК ds26, що свідчить про унікальні механізми молекулярного розпізнавання ДНК для цих комплексів.

Оптимізовані та розроблені протоколи синтезу можуть бути використані для цілеспрямованого одержання комплексних сполук ренію у ступені окиснення  $3^+$  з амінокислотами та пептидами, які в свою чергу можуть бути застосовані у протипухлинній терапії.

*Ключові слова:* дипептиди, амінокислоти, ренін, комплекси диренію(III), комплексні сполуки, синтез, фенілізотіонат, G-квадруплекси.

## SUMMARY

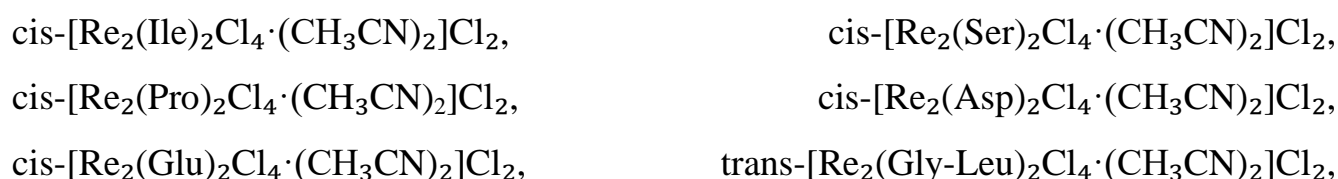
**Husak, Y.V. Synthesis and Properties of Rhenium Coordination Compounds in Lower Oxidation States with Amino Acids and Peptides – Qualification Research Manuscript.**

Dissertation submitted for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty "102 Chemistry" (Field of Knowledge "10 Natural Sciences"). – Ukrainian State University of Science and Technology, Educational and Scientific Institute "Ukrainian State University of Chemical Technology", Ministry of Education and Science of Ukraine, Dnipro, 2025.

The analysis of literature sources suggests that low-molecular-weight bioligands such as peptides and their constituent amino acids, of both natural and/or synthetic origin, are promising pharmacological agents capable of effectively modulating numerous intracellular processes. Therefore, in our opinion, the synthesis of rhenium halogenocarboxylate cluster compounds in lower oxidation states with such bioligands is a relevant task today, as these compounds are promising candidates for the development of highly effective, targeted, and non-toxic drugs for anticancer and immunotherapy applications.

Thus, the aim of this dissertation is the synthesis of rhenium coordination compounds in lower oxidation states with low-molecular-weight bioligands, specifically amino acids and dipeptides of the glycyl series, as well as the investigation of their structure, properties, and biological activity.

For the first time, seven new binuclear rhenium(III) complexes with peptides and amino acids of two structural types have been synthesized and isolated in individual form:



trans-[Re<sub>2</sub>(Gly-Phe)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>·(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub>.

To determine the composition and structure of the synthesized compounds, the following analytical techniques were employed: elemental analysis, UV, IR, and electronic absorption spectroscopy.

To avoid interaction of the starting compound (NBu<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Re<sub>2</sub>Cl<sub>8</sub> with the solvent, its reaction with glycylic-series dipeptides—namely glycylic-leucine and glycylic-phenylalanine—was carried out in acetonitrile, in contrast to known methods where methanol was used. The reaction mixtures were stirred on a shaker for 16 days at room temperature, followed by solvent evaporation without the use of an inert atmosphere. The compounds were recrystallized from isopropanol to remove unreacted starting materials and then dried under vacuum. This new approach enabled the synthesis of novel trans-configuration compounds with the general formula trans-[Re<sub>2</sub>(Gly-X)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>·(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> (where X is the peptide residue of leucine (Leu) or phenylalanine (Phe)). Their composition and structure were confirmed using elemental analysis, IR, and electronic absorption spectroscopy. In the visible region of the spectrum, both solutions exhibited a doublet (12500 and 16129 cm<sup>-1</sup>), corresponding to the δ→δ\* electronic transition of the Re–Re quadruple bond, characteristic of trans-tetrachlorodi-μ-aminocarboxylate dirhenium(III) solutions. The appearance of vibrational bands around 1485 cm<sup>-1</sup> for both compounds indicated the presence of the ν<sub>s</sub>(CO) vibration of a coordinated carboxylate group, suggesting bridging coordination to the Re<sub>2</sub><sup>6+</sup> cluster.

During the study of the interaction between dirhenium(III) and amino acids, the procedures were optimized to ensure maximum dissolution of the starting amino acids while preventing the hydrolysis of the starting compound, tetra-n-butylammonium octachlorodirhenate(III). For instance, the reactions of (NBu<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Re<sub>2</sub>Cl<sub>8</sub> with serine and isoleucine were carried out in a mixture of acetonitrile and acetone, with the optional addition of water to enhance the solubility of the amino acids used. Water was added in portions, as it was experimentally determined that the immediate addition of the full volume of water required for dissolving the amino acid led to hydrolysis of the starting

compound  $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$ . The interaction of dirhenium(III) with proline was carried out in the presence of hydrochloric acid due to the high basicity of proline, which leads to the degradation of the rhenium–rhenium cluster core. Unlike previously reported methods, the synthesized complexes were not washed with ethyl acetate (due to the low solubility of the obtained compounds in this solvent), but with a mixture of ethyl acetate and isopropanol to remove excess ligand and unreacted  $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$ . As a result of methodological optimization, it became possible to obtain dirhenium(III) complexes with amino acids in cis-configuration with higher purity and an approximately 5% increase in product yield.

The new method allowed for the synthesis and isolation of novel dirhenium(III) complexes in cis-configuration with amino acids, with the general formula  $\text{cis}[\text{Re}_2(\text{AA})_2\text{Cl}_4 \cdot (\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{Cl}_2$ , where AA denotes isoleucine (Ile), serine (Ser), proline (Pro), aspartic (Asp), and glutamic (Glu) acids. Their composition and structure were confirmed by elemental analysis, UV, IR, and electronic absorption spectroscopy. The EAS spectra of cis-tetrachlorodi- $\mu$ -aminocarboxylate dirhenium(III) complexes exhibited a characteristic absorption maximum in the visible region between  $15600\text{--}16700\text{cm}^{-1}$ , corresponding to the  $\delta \rightarrow \delta^*$  transition of the Re–Re bond in compounds where two carboxylate bridges are in cis-configuration within the  $\text{Re}_2^{6+}$  cluster environment.

UV studies of the newly synthesized cis-tetrachlorodi- $\mu$ -aminocarboxylate dirhenium(III) compounds showed a second absorption band in the range of  $32200\text{--}29300\text{ cm}^{-1}$ , attributed to a charge-transfer transition  $\text{L}^{\pi}_{\text{Cl}} \rightarrow \text{Re}$ . The visible absorption maximum suggests cis-orientation of the two bridging carboxylate groups within the  $\text{Re}_2^{6+}$  cluster environment, and the UV band position indicates the presence of chlorine atoms in equatorial positions. A distinctive bend in the UV spectra near  $29000\text{ cm}^{-1}$  was observed for the cis-isomers (but not in the precursor), confirming the presence of the  $\text{L}^{\pi}_{\text{Cl}} \rightarrow \text{Re}$  in cis-tetrachlorodi- $\mu$ -aminocarboxylate dirhenium(III) complexes.

IR spectroscopy was also used to confirm the composition of the new

compounds. All cis-isomers exhibited a weakly split band in the 1458–1466  $\text{cm}^{-1}$  range corresponding to the  $\nu_s(\text{CO})$  vibration of the coordinated carboxylate group, confirming bridging coordination to the  $\text{Re}_2^{6+}$  core. In the case of aspartic and glutamic acids, coordination to the rhenium cluster occurred via one of the carboxyl groups, evidenced by the presence of strong bands in the 1750–1700  $\text{cm}^{-1}$  region (uncoordinated CO) and weakly split bands in the 1420–1480  $\text{cm}^{-1}$  range (coordinated carboxylate).

For the first time, Edman reagent (phenyl isothiocyanate) was used to show that coordination of rhenium clusters to L- $\alpha$ -amino dicarboxylic acids, such as aspartic and glutamic acids, occurs exclusively through the  $\alpha$ -carboxyl group. Phenylthiocarbamoyl derivatives of these acids were synthesized by blocking the  $\alpha$ -carboxyl group, and no coordination via the side-chain carboxyl group was observed.

The hydrolytic stability of the synthesized cis- and trans-tetrachlorodi- $\mu$ -aminocarboxylate dirhenium(III) complexes in physiological saline was investigated by determining their half-life and decomposition durations. The most stable were the cis-isomers, particularly those with aspartic and glutamic acids, likely due to the presence of an additional uncoordinated carboxyl group. The compound cis- $[\text{Re}_2(\text{Ile})_2\text{Cl}_4 \cdot (\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{Cl}_2$  also showed considerable stability, likely due to the hydrophobic nature of isoleucine. The complexes with serine and proline exhibited the least stability among the cis-isomers. In trans-configured dipeptide complexes, a decrease in the absorption maximum at 12660  $\text{cm}^{-1}$  was observed and disappeared completely within 5–7 hours, indicating trans-to-cis isomerization accompanied by solvent molecule coordination in the axial positions of the  $\text{Re}_2^{6+}$  cluster. Further confirmation was the reduction in intensity and a blue shift of the second absorption band from  $\sim 16130 \text{ cm}^{-1}$  to  $\sim 16400 \text{ cm}^{-1}$ , characteristic of the cis-isomers.

pH-metric studies revealed that all examined solutions exhibited increasing acidity over time—from pH  $\sim 5$  at the start to pH  $\sim 2$  at the end. The presented results enable predictions of the stability of the synthesized compounds for use as biologically active substances or reagents for the synthesis of new coordination compounds.

Using the fluorescence resonance energy transfer (FRET) method, the stabilization of DNA G-quadruplexes by the compounds  $\text{cis-}[\text{Re}_2(\text{Asp})_2\text{Cl}_4 \cdot (\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{Cl}_2$  and  $\text{cis-}[\text{Re}_2(\text{Glu})_2\text{Cl}_4 \cdot (\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{Cl}_2$  was studied. Despite a small structural difference—glutamic acid has two methylene groups separating its second carboxyl group from the  $\alpha$ -carbon versus one in aspartic acid—this significantly influenced their chemical behavior. Both complexes demonstrated specific binding to the ckit1 G-quadruplex, and  $\text{cis-}[\text{Re}_2(\text{Glu})_2\text{Cl}_4 \cdot (\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{Cl}_2$  also showed strong stabilizing activity toward the HTelo21 quadruplex. Neither compound stabilized the ds26 DNA duplex, indicating unique DNA recognition mechanisms for these complexes.

Optimized and developed synthesis protocols can be used for the targeted preparation of rhenium(III) coordination compounds with amino acids and peptides, which, in turn, may be applied in anticancer therapy.

**Keywords:** dipeptides, amino acids, rhenium, dirhenium(III) complexes, coordination compounds, synthesis, phenyl isothiocyanate, G-quadruplexes.

### Список публікацій здобувачки:

*в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. **Гусак Ю.В.** Синтез та стійкість у водних розчинах кластерних сполук диренію(III) з ізолейцином, серином та проліном / **Ю. В. Гусак**, А. О. Овчаренко, О. А. Голіченко, О. В. Штеменко // Питання хімії та хімічної технології. – 2020. – № 6. – С. 38-43. <http://dx.doi.org/10.32434/0321-4095-2020-133-6-38-43> (*Особистий внесок здобувачки: синтез вихідної сполуки, цільових комплексних сполук, дослідження синтезованих комплексів, дослідження стійкості синтезованих сполук у водних розчинах, участь в обговоренні результатів, написанні статті*).
2. **Гусак Ю.В.** Взаємодія транс-тетрахлоро-ди- $\mu$ -карбоксилатів диренію(III) з дипептидами гліцилового ряду / **Ю.В. Гусак**, О.А. Голіченко, В.В. Закатов, О.В. Штеменко // Питання хімії та хімічної технології. – 2022. – №3. – Р. 21-25 <http://dx.doi.org/10.32434/0321-4095-2022-142-3-21-25> (*Особистий внесок*

здобувачки: синтез вихідної сполуки, цільових комплексних сполук, дослідження синтезованих комплексів, дослідження стійкості синтезованих сполук у водних розчинах, участь в обговоренні результатів, написанні статті).

3. **Y. Husak** Cluster dirhenium(III) cis-dicarboxylates with  $\alpha$ -amino acids ligands as mighty selective G4s binders / N. Shtemenko, I. Pont, **Y. Husak**, A. Golichenko, S. Blasco, A. Shtemenko and E. García-España // Journal of Inorganic Biochemistry. – 2021. – Vol.225. – 111605. – P.1-6 <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2021.111605> (Особистий внесок здобувачки: синтез вихідної та цільових комплексних сполук, з якими в подальшому проводили дослідження оцінки потенціалу стабілізації G4, пошук, систематизація і огляд науково-технічної літератури за темою публікації).

*яка додатково засвідчує наукову новизну дисертації:*

4. Пат. 128030 Україна, МПК (2024.01) C07F 13/00 C01G 47/00. Спосіб одержання транс-тетрахлоро-ди- $\mu$ -карбоксилатів диренію(III) з дипептидами гліцилового ряду [Текст] / **Гусак Ю.В.**, Голіченко О. А., Штеменко О. В. (Україна); заявник та патентовласник Держ. вищ. навч. заклад „Укр. держ. хім. – технол. ун-т”. – № а 2022 00021; заявл. 04.01.22. Опубл. 13.03.2024 , бюл. № 11

*які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

5. Овчаренко, А. О. Синтез та антирадикальна активність цис-тетрахлороди- $\mu$ -амінокарбоксилатів диренію(III) / А.О. Овчаренко, **Ю.В. Гусак**, О. А. Голіченко, О. В. Штеменко // XVII Наук. конф. : тези допов. XVII Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2019». – Львів. – 2019. С. У13. (Особистий внесок здобувачки: Здобувачкою виконано експериментальну частину дослідження, пошук, систематизацію і огляд науково-технічної літератури за темою публікації та підготовлено тези доповідей)

6. **Гусак, Ю.В.** Синтез та властивості комплексної сполуки диренію(III) з ізолейцином / **Ю.В. Гусак**, А.О. Овчаренко, О. А. Голіченко, О. В. Штеменко // Сучасні проблеми хімії: тези допов. XXI Міжнародна конф. студентів, аспірантів та молодих КНУ. – Київ. – 2020. С.78. . (Особистий внесок здобувачки: Здобувачкою виконано синтез вихідної та цільової комплексної сполуки,

*проведено дослідження стійкості комплексної сполуки у водних розчинах)*

7. **Гусак Ю.В.** Синтез та дослідження стійкості у водному розчині тетрахлоро-ди- $\mu$ -гліцил-лейцинатодиреній (III) хлориду / **Ю.В. Гусак**, А. О. Овчаренко, О. А. Голіченко, О. В. Штеменко // XVIII Наук. конф.: тези допов. XVIII Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2021». – Львів. – 2021. С. 39 (*Особистий внесок здобувачки: Здобувачкою виконано синтез вихідної та цільової комплексної сполуки, експериментальну частину дослідження, підготовлено тези доповідей*)

## ЗМІСТ

<b>АНОТАЦІЯ</b>	2
<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ</b>	17
<b>ВСТУП</b>	19
<b>РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ</b>	24
1.1 Структурна організація амінокислот та дипептидів як найменших біоскладових білків	24
1.2 Способи координації біомолекул у кластерних сполуках металів	30
1.3 Застосування та біологічна активність комплексних сполук металів з біомолекулами	44
1.4 Постановка задачі дослідження	51
<b>РОЗДІЛ 2 ВИХІДНІ СПОЛУКИ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ</b>	53
2.1 Вихідні сполуки та матеріали	53
2.2 Методи і обладнання для синтезу цільових сполук	55
2.3 Методи аналізу та дослідження синтезованих речовин	58
<b>РОЗДІЛ 3 СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ КООРДИНАЦІЙНИХ СПОЛУК РЕНІЮ У НИЖЧИХ СТУПЕНЯХ ОКИСНЕННЯ З АМІНОКИСЛОТАМИ</b>	61
3.1 Синтез, будова та властивості цис-тетрахлориди- $\mu$ -карбоксилатів диренію(III) з амінокислотами	62
3.2 Встановлення координації дикарбонових амінокислот $\alpha$ -карбоксільною групою до кластеру ренію(III) фенілізотіоціанатом	72
3.3 Вивчення стійкості цис-тетрахлориди- $\mu$ -амінокарбоксилатів диренію(III) у фізіологічному розчині	78
3.4 Висновки до розділу	83
<b>РОЗДІЛ 4 СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ КООРДИНАЦІЙНИХ СПОЛУК Re(III) З ДИПЕПТИДАМИ ГЛІЦИЛОВОГО РЯДУ</b>	85

4.1 Синтез, будова та властивості транс-тетрахлороди- $\mu$ -карбоксилатів диренію(III) з дипептидами	86
4.2 Вивчення стійкості транс-тетрахлороди- $\mu$ -карбоксилатів диренію(III) з пептидами у водних розчинах	91
4.3 Висновки до розділу	93
<b>РОЗДІЛ 5 ВИВЧЕННЯ ВЗАЄМОДІЇ ЦИС-ТЕТРАХЛОРОДИ-<math>\mu</math>-АМІНОКАРБОКСИЛАТІВ ДИРЕНІЮ(III) З ДНК G4</b>	94
5.1 Зв'язування цис-дикарбоксилатів диренію(III) з амінокислотами із G4-структурами ДНК	94
5.2 Висновки до розділу	98
<b>ВИСНОВКИ</b>	99
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ</b>	101
<b>ДОДАТОК А</b>	117
<b>ДОДАТОК Б</b>	121
<b>ДОДАТОК В</b>	123

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ**

АК – амінокислота

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА – N,N'-диметилформамід

ЕСП – електронний спектр поглинання

ІПС – ізопропіловий спирт

ІЧ – інфрачервоний

ППЗ - перехід з переносом заряду

УФ – ультрафіолетовий

ФІТЦ – фенілізотіоціанат

ФТГ – фенілтіогідантоїнове похідне

ФТК – фенілтіокарбамоїл похідне

ЯМР – ядерно-магнітний резонанс

Asp – аспарагінова кислота

c-kit – онкогена промоторна послідовність c-kit

DN(SbCl<sub>5</sub>) – донорне число

FRET - флуоресцентний резонансний перенос енергії

Glu – глутамінова кислота

Gly-Leu – гліцил-лейцин

Gly-Phe – гліцил-фенілаланін

G4 – G-квадруплекс

Htelo – теломерна ДНК людини

Ile – ізолейцин

L – електронодонорний нейтральний ліганд

NBu<sub>4</sub><sup>+</sup> – тетра-н-бутиламоній ([N(n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>4</sub>]<sup>+</sup>)

Pro - пролін

Ser – серин

UV-vis – УФ-випромінювання

ε – молярний коефіцієнт поглинання

$\bar{v}$  – хвильове число

$\tau_{1/2}$  – період напівперетворення

## ВСТУП

### **Актуальність теми.**

Дослідження металовмісних комплексних сполук, які демонструють біологічну активність, відіграють важливу роль на сучасному етапі розвитку координаційної хімії. Особливий інтерес викликають d-елементи середини рядів перехідних металів Rh, Ir, Pt, Mo, Cr, W, Mn, Tc, Re, які можуть утворювати зв'язки метал-метал. Раніше на кафедрі неорганічної хімії УДХТУ вже були отримані і досліджені похідні ренію(III) з унікальним почверним зв'язком метал-метал: октагалогеніди, дигалогенотетра- $\mu$ -карбоксилати, тригалогенотри- $\mu$ -карбоксилати, цис-тетрагалогенди- $\mu$ -карбоксилати та транс-тетрагалогенди- $\mu$ -карбоксилати диренію(III). Деякі з цих кластерних сполук вже були досліджені і показали протиракову активність *in vitro* та *in vivo* у тварин із пухлинами. Отже, подальше вивчення взаємодії біядерного кластеру ренію у нижчих ступенях окиснення з різними лігандами є досить актуальним задля розширення знань в області біохімічних/ біофізичних досліджень, а також у нові сфери, такі як хімічна біологія (хімічні сполуки, лікарські взаємодії), структурна біологія тощо.

Актуальність вибору лігандів пояснюється тим, що такі низькомолекулярні біомолекули як амінокислоти та пептиди, як правило, демонструють швидку фармакокінетику та високу ефективність проникнення у пухлини. Саме тому отримані кластери диренію(III) з такими біолігандами, є економічно-перспективними речовинами для створення на їх основі високоефективних таргетних та нетоксичних лікарських препаратів для протипухлинної та імунотерапії, що може призвести до значного здешевлення процесу лікування онкохворих.

Тому, дослідження будови та властивостей синтезованих комплексних сполук диренію у нижчих ступенях окиснення з амінокислотами та пептидами є актуальним завданням як з теоретичної, так і з практичної точки зору.

### **Мета і завдання дослідження.**

Метою даної роботи є синтез комплексних сполук кластеру  $Re_2^{6+}$  з

амінокислотами та дипептидами гліцилового ряду, дослідження їх будови, хімічних, фізико-хімічних та біохімічних властивостей.

Реалізація поставленої мети передбачає вирішення наступних *задач*:

- провести огляд літератури для формування основного напрямку та постулатів дослідження;

- вдосконалити методики синтезу і виділити в індивідуальному стані комплексні сполуки ренію(III) з деякими амінокислотами;

- розробити оптимальні методики синтезу та виділити в індивідуальному стані комплексні сполуки ренію у нижчих ступенях окиснення з дипептидами гліцилового ряду;

- встановити склад, будову і дослідити хімічні, фізико-хімічні властивості синтезованих речовин;

- зробити висновки.

*Об'єкт дослідження* – процес взаємодії біядерних кластерних сполук ренію у ступені окиснення  $3^+$  з амінокислотами та дипептидами гліцилового ряду.

*Предмет дослідження* – синтез, особливості структурної організації молекул та властивості комплексних сполук ренію(III) з амінокислотами і дипептидами.

*Методи дослідження.* Для визначення складу та будови синтезованих сполук використовували наступні методи дослідження: елементний аналіз, рН-метрію, ІЧ- та електронну абсорбційну спектроскопію у видимій і УФ-області спектра.

**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 держбюджетної НДР: №43/201490 «Синтез сполук ренію з антиоксидантними і люмінесцентними властивостями та дослідження їхньої специфічної взаємодії з біологічними молекулами» (державний реєстраційний номер 0120U101957, 2020-2022 роки).

### **Наукова новизна одержаних результатів.**

Здобувачкою було оптимізовано методики синтезу ренію у нижчих ступенях окиснення з амінокислотами, збільшивши розчинність ліганду та вдосконаливши методику очистки цільового продукту від залишків непрореагованих амінокислот і вихідної сполуки. Завдяки оптимізації методик вдалося отримувати комплексні сполуки диренію(III) цис-конфігурації з амінокислотами з вищим виходом і більшою чистотою продукту.

За вдосконаленими методиками, вперше були синтезовані і виділені в індивідуальному вигляді нові комплексні сполуки цис-[Re<sub>2</sub>(AK)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>·(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub>, де АК- це амінокислоти ізолейцин (Ile), серин (Ser), пролін (Pro), аспарагінова (Asp) або глутамінова кислоти (Glu) [139].

Здобувачкою був винайдений спосіб одержання диренію(III) з дипептидами гліцилового ряду [142], що дало змогу синтезувати та виділити в індивідуальному стані нові сполуки транс-[Re<sub>2</sub>(Gly-X)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>·(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub>, де X – це пептидний залишок лейцину (Leu) та фенілаланіну (Phe) [140].

Вперше був запропонований механізм координації ренієвого кластера до L-моноамінодикарбонових кислот, таких як Asp і Glu, та експериментально доведено цю гіпотезу.

У роботі показані дослідження потенціалу стабілізації G-квадруплекса синтезованими комплексними сполуками, за допомогою аналізу флуоресцентної резонансної передачі енергії (FRET). Результати є першим експериментальним свідченням про взаємодію сполук почверного зв'язку диренію(III) з G-квадруплексами [141].

### **Практичне застосування отриманих результатів.**

Вдосконалені та розроблені методики синтезу можуть бути використані для цілеспрямованого одержання комплексних сполук диренію(III) з амінокислотами та пептидами.

Показано перспективність проведення досліджень біологічної активності цис-тетрахлориди-μ-амінокарбоксилатів диренію(III). Виявлено, що сполуки цис-[Re<sub>2</sub>(Asp)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>·(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> та цис-[Re<sub>2</sub>(Glu)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>·(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> демонструють

специфічне зв'язування з квадруплексом *skit1*, тоді як цис-[ $\text{Re}_2(\text{Glu})_2\text{Cl}_4 \cdot (\text{CH}_3\text{CN})_2$ ] $\text{Cl}_2$  також має сильну стабілізаційну активність до квадруплекса NTelo21. Отримані результати, описані в дисертаційній роботі, цінні з медичної точки зору, а також у нових сферах, таких як хімічна біологія, структурна біологія (механізм взаємодії лікарських засобів з ДНК), тощо.

### **Особистий внесок здобувачки.**

Авторкою дисертаційної роботи виконаний комплекс експериментальних досліджень з синтезу комплексних сполук, дослідження їх структури та хімічного складу різними фізико-хімічними методами аналізу. Також до особистого внеску здобувачки належить робота над збором та аналізом літературних даних за темою дисертації, обрання способів вирішення поставлених наукових завдань та публікації результатів роботи.

Визначення мети і завдань досліджень, аналіз та узагальнення результатів, формулювання наукових положень та висновків, написання статей та тез проведені спільно з науковим керівником д.х.н., проф. Штеменком О. В.

Дослідження потенціалу стабілізації G4 синтезованими речовинами за допомогою аналізу флуоресцентної резонансної передачі енергії (FRET) проводили д.х.н., проф. Штеменком О. В. та д.б.н. проф. Штеменко Н. І. спільно з науковою групою проф. Енріке Гарсія в лабораторії супрамолекулярної хімії Валенсійського університету (Іспанія).

Автор висловлює щире подяку згаданим вище вченим.

### **Апробація результатів дисертації.**

Результати дисертаційної роботи представлені на наукових конференціях, а саме: XVII Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2019» присвячена 150 річчю від дня створення періодичної системи хімічних елементів (Львів, 2 – 5 червня, 2019 р.); XXI Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії» (Київ, 20 – 22 травня, 2020 р.); XVIII Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2021» присвячена 360-річчю Львівського Університету (Львів, 31 травня – 2 червня, 2021 р.).

### **Публікації.**

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано три статті у фахових наукових виданнях, що входять до наукометричної бази даних Scopus; три тези доповідей у збірниках матеріалів вітчизняних і міжнародних конференцій та 1 патент України на винахід.

### **Структура і обсяг дисертації.**

Дисертаційна робота складається з анотації на двох мовах, вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних джерел (146 найменувань), трьох додатків на 8 сторінках, містить 34 рисунки, 10 таблиць, 4 рівняння реакцій. Загальний обсяг дисертації – 124 сторінки друкованого тексту.

## РОЗДІЛ 1

### ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

#### **1.1 Структурна організація амінокислот та дипептидів як найменших складових білків**

Без сумніву, всі науки мають важливий зв'язок між собою. Хоча біологія зазвичай асоціюється з органічною хімією, неорганічні елементи також відіграють ключову роль у життєвих процесах. На сьогодні з'явилася значна кількість монографій і підручників, які поєднують біологію і неорганічну хімію [39,43]. Біонеорганічна хімія, що знаходиться на межі цих двох дисциплін, у найзагальнішому вигляді розглядає хімічну реакційну здатність іонів металів у біологічному середовищі. Відтак координаційна хімія лежить в основі нових розробок і глибшого розуміння взаємодій іонів перехідних металів із біологічними системами. З іншого боку, біологія показує важливі моделі функціональних матеріалів, оскільки дослідження її механізмів дозволяє краще збагнути принципи дії біологічних систем. До того ж, завдяки значному прогресу в галузі біотехнологій, нині з'явилася можливість ефективно працювати з біомолекулами нанометрового розміру, зокрема білками та ДНК.

Протеїни (від грецьк. слова *protos* – перший, важливіший) або білки – це особливий клас речовин, що зустрічається в усіх живих організмах. Вивчення білків бере свій початок з XVIII – XIX ст., коли в живих організмах було відкрито речовини, що мали деяку подібність до білка курячого яйця [1]. Здатність цих полімерів до самоскладання є дуже привабливою, оскільки ця властивість дозволить створювати нанопристрої. Біомолекули все частіше використовуються в нанотехнологічних дослідженнях, а, отже, дослідження їх компонентів, амінокислот і/або пептидів як лігандів, а також їх металокомплексів є дуже актуальними і важливими на даний час.

У підсумку, одну з ключових концепцій можна сформулювати так: «ліганд визначає структуру та властивості молекули». Дослідження впливу вибору

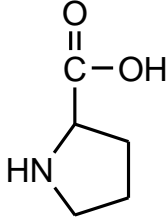
ліганду та ступеня окислення на біодоступність, функціональну різноманітність і здатність до взаємодії з біомолекулами препаратів на основі металів лише починає формуватися.

Спільною ознакою для всіх мономерів білків – амінокислот та пептидів є наявність карбоксильної та амінної груп.

Загальна формула амінокислот: 
$$\begin{array}{c} \alpha \\ \text{R}-\text{CH}-\text{COOH} \\ | \\ \text{NH}_2 \end{array}$$
 де R – бічний ланцюг (бічний радикал). Як видно з представленої загальної структурної формули амінокислот, вони відрізняються одна від одної структурою бічних ланцюгів, що безпосередньо впливають на хімічні, фізичні властивості і фізіологічні функції білків в організмі. Наприклад, амінокислоти, що містять гідрофобні бічні групи переважно розташовані всередині білкових макромолекул, у той час як амінокислоти з полярними боковими групами локалізовані на їх поверхні. Полярні  $\alpha$ -амінокислоти включають у свій склад функціональні групи, що здатні до іонізації (іоногенні), а також ті, які нездатні переходити в іонний стан (неіоногенні). В іонних (електростатичних) взаємодіях, зазвичай, приймають участь саме кислі і основні іоногенні групи радикалів, що розташовуються на поверхні молекул білків. Гідроксильні групи серину, треоніну та амідні групи глутаміну і аспарагіну в білках функціонують як полярні неіоногенні групи. Розташування таких груп може локалізуватися як на поверхні, так і всередині білкової молекули, приймаючи участь в утворенні водневих зв'язків з іншими полярними угрупованнями [3].

Для синтезу і вивчення комплексних сполук ренію у нижчих ступенях окиснення з амінокислотами ми обрали ліганди (табл. 1), які, окрім того що мають індивідуальні хімічні та структурні особливості, також виявляють подібні біологічні функції в живих організмах. Наприклад, серин має гідроксильну групу у бічному ланцюзі, що забезпечує його більшу реакційну здатність, через можливість утворювати водневі зв'язки. Ізолейцин має розгалужений аліфатичний ланцюг, який надає цій амінокислоті гідрофобні властивості.

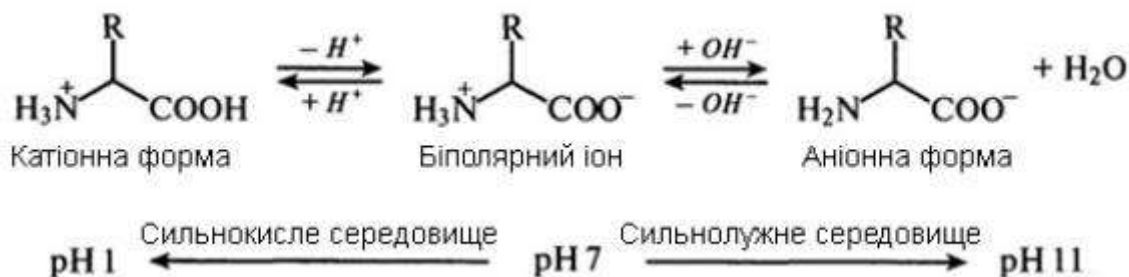
Таблиця 1.1 – Амінокислоти, що були використані у якості лігандів

№	Амінокислота (назва)	Структурна формула
1	Ізолейцин (Ile)	$  \begin{array}{c}  \text{O} \\  \parallel \\  \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\    \\  \text{H}_3\text{C}-\text{CH} \\    \\  \text{CH}_2 \\    \\  \text{H}_3\text{C}  \end{array}  $
2	Серин (Ser)	$  \begin{array}{c}  \text{O} \\  \parallel \\  \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\    \\  \text{CH}_2 \\    \\  \text{OH}  \end{array}  $
3	Пролін (Pro)	
4	Аспарагінова кислота (Asp)	$  \begin{array}{c}  \text{O} \\  \parallel \\  \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\    \\  \text{CH}_2 \\    \\  \text{C}=\text{O} \\    \\  \text{OH}  \end{array}  $
5	Глутамінова кислота (Glu)	$  \begin{array}{c}  \text{O} \\  \parallel \\  \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\    \\  \text{CH}_2 \\    \\  \text{CH}_2 \\    \\  \text{C}=\text{O} \\    \\  \text{OH}  \end{array}  $

Пролін має циклічну структуру, його бічний ланцюг утворює зв'язок з аміногрупою і тому пролін власне є не аміно- а імінокислотою. Він може утворювати загини при координації в комплексних сполуках. Ці три амінокислоти об'єднує здатність впливати на конформацію поліпептидного ланцюга. Пролін – структурний «заломлювач» спіралі в білках. Серин через можливість утворювати внутрішні та зовнішні водневі зв'язки – стабілізує структуру білка. Ізолейцин сприяє гідрофобному впакуванню білків.

Також, в якості амінокислотних лігандів було обрано L-моноамінодикарбонові аспарагінову і глутамінову кислоти, що містять додаткову карбоксильну групу, яка може розширити реакційну здатність цих амінокислот. Їх спільна біологічна активність полягає в тому, що аспарагінова і глутамінова кислоти є основними збуджувальними нейромедіаторами в ЦНС.

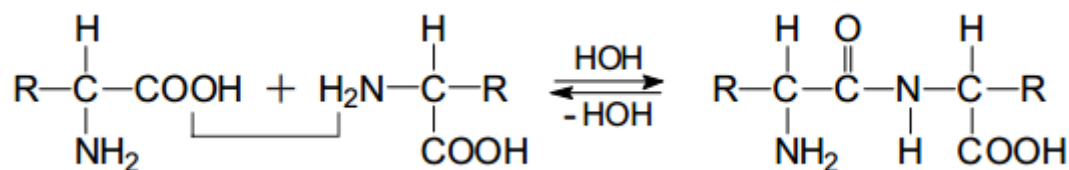
Незалежно від того в якому стані знаходяться амінокислоти, твердому або розчиненому, вони завжди перебувають у формі цвіттер-іонів, положення рівноваги яких напряму залежить від рН середовища[3]:



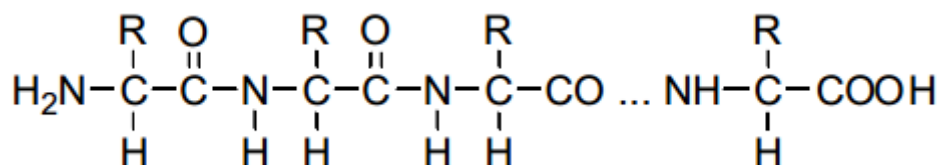
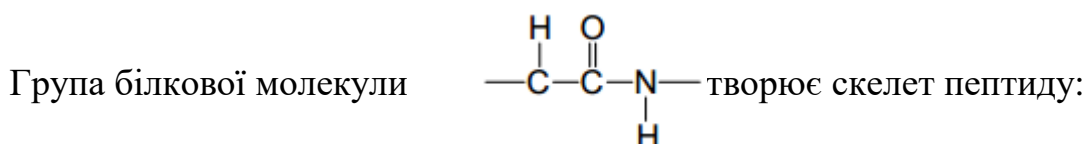
Білки містять у своєму складі 20 протеїногенних амінокислот, включаючи і пролін, який, власне, є не аміно-, а імінокислотою. Природні амінокислоти зазвичай мають L-конфігурацію, але і D-амінокислоти зустрічаються в клітинах мікроорганізмів. L-амінокислоти класифікують як  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , та інші, в залежності від розміщення в них  $\text{NH}_2$ -групи. Білки складаються виключно з  $\alpha$ -амінокислот, яких на сьогоднішній день налічується вже понад 200. Хоч в організмі людини налічується близько 60 амінокислот та їх похідних - у склад білків входять лише 20 протеїногенних, а інші або знаходяться у клітині як проміжні продукти обміну, або є складовими частинами інших небілкових сполук [1].

В білковій молекулі, амінокислоти, що входять до її складу, взаємодіють між собою за рахунок  $\alpha$ -карбоксильних та  $\alpha$ -амінних груп сусідніх амінокислот. Такі взаємодії утворюють амідні, або пептидні зв'язки. В залежності від їх кількості розрізняють дипептиди, трипептиди, олігопептиди тощо.

Зазвичай утворення пептидного зв'язку зображують, як відщеплення води при взаємодії карбоксильної та аміної груп сусідніх амінокислот (рівняння 1.1):



Рівняння 1.1 – Утворення пептидного зв'язку



Кожний пептидний ланцюг, як і кожна амінокислота, має на одному з кінців вільну  $\alpha$ - $\text{NH}_2$ -групу (N-кінцева амінокислота), а на другому – вільну  $\alpha$ - $\text{COOH}$ -групу (C-кінцева амінокислота) [1].

Усі чотири атоми, що утворюють пептидну групу ( $-\text{CO}-\text{NH}-$ ) є компланарними, тобто розміщені в одній геометричній площині. Кисень карбонільної групи ( $\text{C}=\text{O}$ ) та водень  $\text{NH}$ -групи знаходяться у транс-положенні (рис. 1.1).

Довжина зв'язку між атомами вуглецю карбонільної групи та азоту амідної групи становить 0,132 нм, що є меншим за довжину звичайного одинарного зв'язку  $\text{C}-\text{N}$  (0,147 нм) і свідчить про його частково подвійний характер — приблизно на 50%.

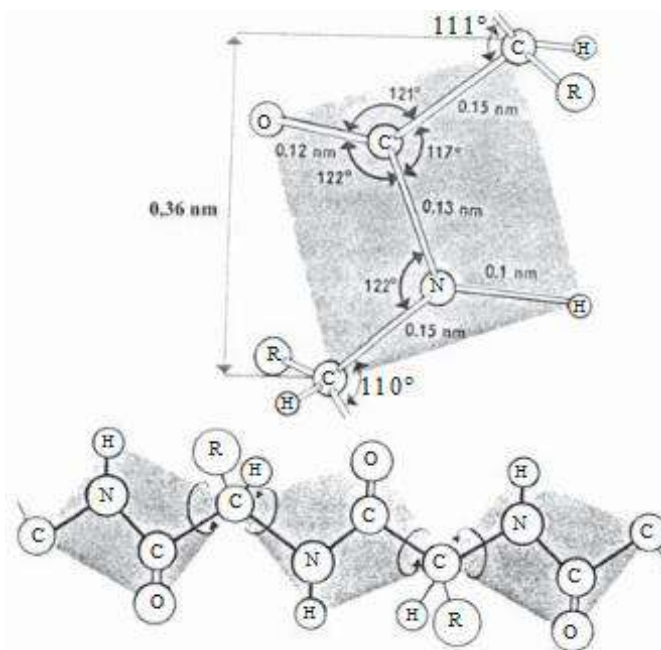
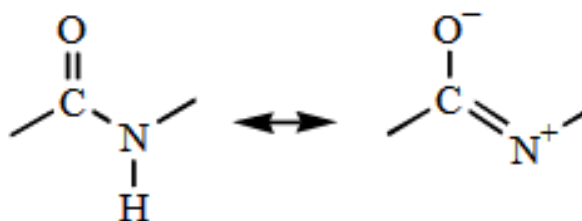


Рис. 1.1 – Компланарне розміщення атомів пептидної групи в білковій молекулі

Така особливість зумовлена спряженням вільної р-електронної пари азоту з π-електронною системою карбонільного зв'язку C=O (р,π-спряженням), унаслідок чого формується резонансна структура:



З огляду на будову пептидного зв'язку та пептидної групи, вільне обертання в пептидному ланцюзі можливе лише навколо груп –CHR, розміщених між окремими компланарними пептидними фрагментами (рис. 1.1). Такі структурні обмеження, у поєднанні зі здатністю функціональних груп пептидного ланцюга вступати в різноманітні взаємодії — як сильні, так і слабкі, — визначають особливості формування впорядкованих конформацій білкових молекул [2].

Властивості пептидів та білків в цілому, визначаються вмістом в їх складі тих чи інших амінокислот та їх певних функціональних груп та радикалів. Білки є

амфотерними сполуками: у кислому середовищі дисоціюють як луг, а в лужному – як кислота.

Вміст кислих або основних амінокислот визначає заряд білкової молекули. У білковій молекулі в нативному стані поверхневі заряди мають асиметричне розташування. Якщо білкова молекула містить у своєму складі переважно кислі амінокислоти, що переважають кількістю над основними, то вона буде мати негативний електричний заряд, тобто буде поліаніоном. І навпаки, якщо переважають основні амінокислоти, то білкова молекула буде мати позитивний заряд, тобто буде мати властивості полікатиону. Залежно від співвідношення кількостей вільних аміногруп ( $n$ ) та карбоксильних груп ( $m$ ), білкова молекула може мати негативний, позитивний або нейтральний заряд. У випадку, коли  $m > n$ , білок проявляє кислотні властивості й набуває негативного заряду; при  $m < n$  — заряд стає позитивним; а за рівності  $m = n$  білкова молекула є електронейтральною й перебуває в ізоелектричному стані [1].

Пептиди відіграють важливі фізіологічне значення і функціональну роль в організмі. Це безпосередньо буферна функція дипептидів (карнозин і ансерин), гормональна (утворення меланотропіну, що стимулює утворення пігментів, соматостатин регулює гормон росту), протекторна (один з найважливіших гормонів – глутатіон, що захищає вільні SH-групи, аскорбінову кислоту від окиснення, нейтралізує пероксиди та ароматичні вуглеводні, запобігаючи розвитку різних патологій). Страх, біль, сон, пам'ять – за всі ці важливі функції відповідальні пептиди. Вони впливають на тонус судин, мають властивості регулювати мозкову діяльність – ендорфіни й енкефаліни, які зараз інтенсивно вивчаються [4].

## **1.2 Способи координації біомолекул у кластерних сполуках металів**

Зазвичай, в живих організмах, утворення координаційних сполук металів (Na, K, Mg, Ca, Mn, Fe, Co, Cu, Zn, Mo) з біомолекулами відбувається за донорно-акцепторним механізмом, де метал відіграє роль акцептора електронних пар, а

біоліганд як донор електронних пар атомів O, N, S, I та ін. До основних біомолекул можна віднести такі: амінокислоти, похідні амінокислот, пептиди, білки, ферменти, гормони, нуклеїнові кислоти, нуклеотиди та нуклеопротеїди, вуглеводи, карбонові кислоти та ліпіди, вітаміни, фосфатиди, неорганічні аніони та іонофори. Природні біометалічні комплексні сполуки, що утворюються в організмах забезпечують важливі процеси такі як дихання, фотосинтез, передачу нервових імпульсів, багато метаболічних перетворень, скорочення м'язів, а також захист від токсичних і мутагенних впливів та багато іншого [5].

Пептиди є дуже ефективними та універсальними лігандами для майже всіх груп іонів металів [130]. Як термодинамічна стабільність, так і координаційна геометрія метал-пептидних комплексів значною мірою залежать від амінокислотного складу та їхньої послідовності. Природні амінокислоти зазвичай класифікують за їхньою структурою, природою бічного ланцюга, електронними, гідрофільними або стеричними властивостями відповідно до конкретних дослідницьких потреб [131]. У координаційній хімії виділяють два класи: амінокислоти з некоординуючими бічними ланцюгами та амінокислоти з бічними ланцюгами, що містять функціональні групи, здатні до координації з металами. До останніх належать імідазольна група гістидину (His), додаткова карбоксильна група аспарагінової (Asp) і глутамінової (Glu) кислот, фенольна-ОН група тирозину (Tyr), спиртова-ОН група серину (Ser) та треоніну (Thr), додатковий аміногруповий азот лізину (Lys) і аргініну (Arg), а також сірка з бічних ланцюгів цистеїну (Cys) і метіоніну (Met). His здатний сильно координувати катіони металів через імідазольний азот [132]. Крім того, тіоефірні S-донори у метіоніні (Met) або в S-метил-цистеїні (MeCys) мають досить низьку основність у порівнянні з тіолатним S-донором у Cys, який є одним з найпоширеніших місць зв'язування металів (як і His) у білкових молекулах [133]. Окрім складу залишків амінокислот у пептиді, їхнє розташування в первинній послідовності також впливає на взаємодію пептид-метал. Дійсно, через велику кількість і різноманітність розташування донорних атомів як у основному ланцюзі, так і в бічних ланцюгах, навіть незначні зміни в

амінокислотних послідовностях можуть спричинити значні зміни у процесах формування пептид-металевих комплексів.

З іншого боку, пептиди з некоординуючими бічними ланцюгами можуть використовувати термінальні аміно- та амідні групи, а також карбонільні та термінальні карбоксильні атоми кисню як донорні атоми. В роботі [134] описується як за кислого рН іон металу зв'язується з  $\alpha$ -аміногрупою N-кінця, а зі збільшенням рН іони металів  $\text{Cu}^{2+}$  та  $\text{Ni}^{2+}$  можуть депротонувати скелетні амідні атоми нітрогену з утворенням метал-аніонних зв'язків через нітроген. Показано, що така депротонація амідної групи, була спричинена іоном металу, та координаційний процес мав значення рК в діапазоні близько 4–8, що значно нижче значення рК депротонації амідного донорного атома нітрогену (рК  $\sim 15$ ) [135].

Інші чинники також впливають на зв'язування металу з пептидом, зокрема властивості самого іона металу, такі як ступінь окиснення, іонний радіус та кислотність за Льюїсом. Теорія "твердий/м'який" кислотно-основний розподіл, запропонована Пірсоном [136], часто використовується для пояснення поведінки іонів металів у присутності пептидів. Згідно з цією теорією, Fe(III), Ca(II) і Mg(II) мають характер твердих кислот Льюїса; Ni(II), Fe(II) відносяться до проміжних (твердий/м'який), тоді як Cu(I) розглядається як м'який кислотний метал за Льюїсом. Стабільні комплекси зазвичай утворюються між кислотами та основами Льюїса однакового характеру.

М'які Льюїс-кислотні іони металів, такі як Cu(I), формують стабільніші комплекси з основами Льюїса, які мають аналогічну природу — тобто тверда кислота з твердою основою, а м'яка кислота — з м'якою основою. Наприклад, Cu(I) має особливу спорідненість до лігандів, що містять сірку. Депротонована фенольна група тирозину (Tyr),  $\beta$ - і  $\alpha$ -карбоксильні групи аспарагінової (Asp) і глутамінової (Glu) кислот як донорні атоми кисню є хорошими лігандами для Fe(III), а також для іонів лужних і лужноземельних металів [137]. Перехідні метали, такі як Ni(II), Cu (II) і Fe(II), взаємодіють переважно з донорними атомами азоту гістидину або N-кінцевих аміногруп [138; 132].

Зрештою, варто згадати й вплив рН на такі взаємодії, оскільки протонний стан амінокислот у пептидах залежить від цього параметра. Як зазначалося вище, депротонація і координаційний процес, зумовлений іонами металів, може також відбуватись для всіх груп, що містять донорні атоми O, N, S і мають значення рК, нижчі за їхні природні рК у відсутності іону металу. Однак за кислого рН дисоціація комплексів відбувається внаслідок протонування тих самих донорних атомів, і цей процес є оборотною рівновагою, що залежить від рН. Крім того, важливими чинниками є йонна сила, тип використовуваних буферів, а також вплив температури на сталість зв'язування [129].

Розвиток координаційної хімії дозволив щорічно отримувати синтетичним методом безліч металічних комплексів з біомолекулами [9]. З точки зору координаційної хімії амінокислоти можна розглядати як типові мультидентатні ліганди, які мають різні лігуючі атоми. Лігуючими атомами є в основному атом азоту аміногрупи та атом кисню карбоксильної групи. Порядок тенденцій до зв'язування металів буде таким: карбоксильна група > імідазол > аміногрупа відповідно до критерію, що чим нижчий рК<sub>a</sub>, тим більша доступність донорного атома для утворення зв'язку метал-ліганд [44].

Координації амінокислот або пептидів сприяють наступні фактори: сильний електронодонорний (основний) характер атомів N(аміно), відносно сильний ефект лігандного поля N(аміно) порівняно з іншими потенційними донорними атомами в комплексах металів і той факт, що атом O(карбоксильний) або O(пептид), здатний утворювати хелатне кільце, ніколи не знаходиться на відстані більше трьох-чотирьох атомів. В багатьох оглядах і монографіях про комплекси з амінокислотами і пептидами, наприклад Фрімена [48,49], хелатування через кінцеві аміногрупи виявлено майже в усіх комплексах, у яких амінокислоти та пептиди функціонують як бідентатні або вищі дентатні ліганди. З металом, що має відповідну координаційну геометрію, здатність карбоксильної групи брати участь у хелатуванні залежить від присутності другого донорного атома на правильній відстані для завершення п'яти- або шестичленного кільця. Ці умови задовольняються для  $\alpha$ - і  $\beta$ - амінокислот завдяки наявності кінцевої

аміногрупи, таким чином пояснюючи хелатні структури більшості амінокислотних комплексів.

Амінокислоти можуть бути скоординовані з двома або більше металами через атоми азоту аміногрупи та карбоксильні атоми кисню. Типові місточкові системи, що утворюють полімерну структуру зображені на схемі (рис.1.2).

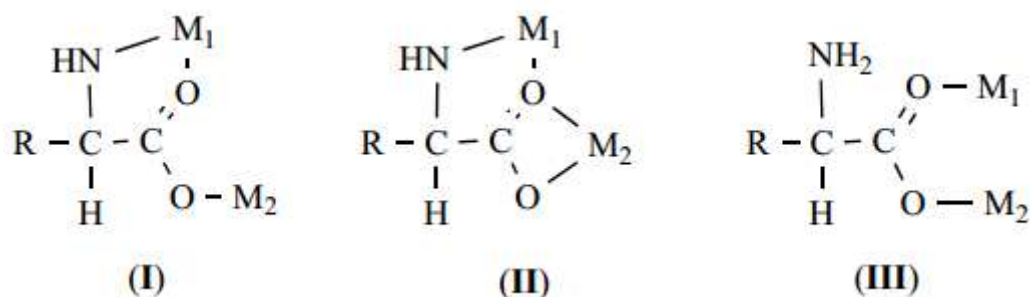


Рис. 1.2 – Типові місточкові системи полімерних структур комплексних сполук з амінокислотами

Системи **(I)** і **(II)** досить популярні для утворення полімерних комплексів. Третя, **(III)**, з'являється в комплексах, отриманих в умовах дещо низького рН, таких як  $[\text{CdCl}_2(\text{Hpro})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$  [50] і  $[\text{CdCl}_2(\text{Hhpro})_2]$  [51]. Прикладами для систем **(I)** і **(II)** є  $[\text{CuCl}(\text{pro})(\text{H}_2\text{O})]_n$  і  $[\text{CuCl}(\text{pro})(\text{CH}_3\text{OH})]_n$  відповідно [52]. Два L-prolinato комплекси були отримані з водного та метанольного розчинів. Структура першого комплексу складається з одновимірного полімерного ланцюга, сполученого карбоксильною групою ліганду: два атоми кисню карбоксильної групи координовані з різними атомами міді, таким чином утворюючи *syn-anti* типу зв'язку карбоксильний місток, як показано на рис. 1.3 **(I)**. Кожен атом міді оточений п'ятьма атомами, так що метал має квадратну пірамідну координаційну сферу. Хоча останній комплекс також складається з одновимірного полімерного ланцюга, сполученого карбоксильними групами лігандів, місточкова форма відрізняється від тої, що була показана в попередньому комплексі: один атом кисню карбоксильної групи координується з двома атомами міді, а інший – координується лише з одним із цих атомів міді,

таким чином утворюючи чотиричленне хелатне кільце, як показано на рис. 1.3 (II).

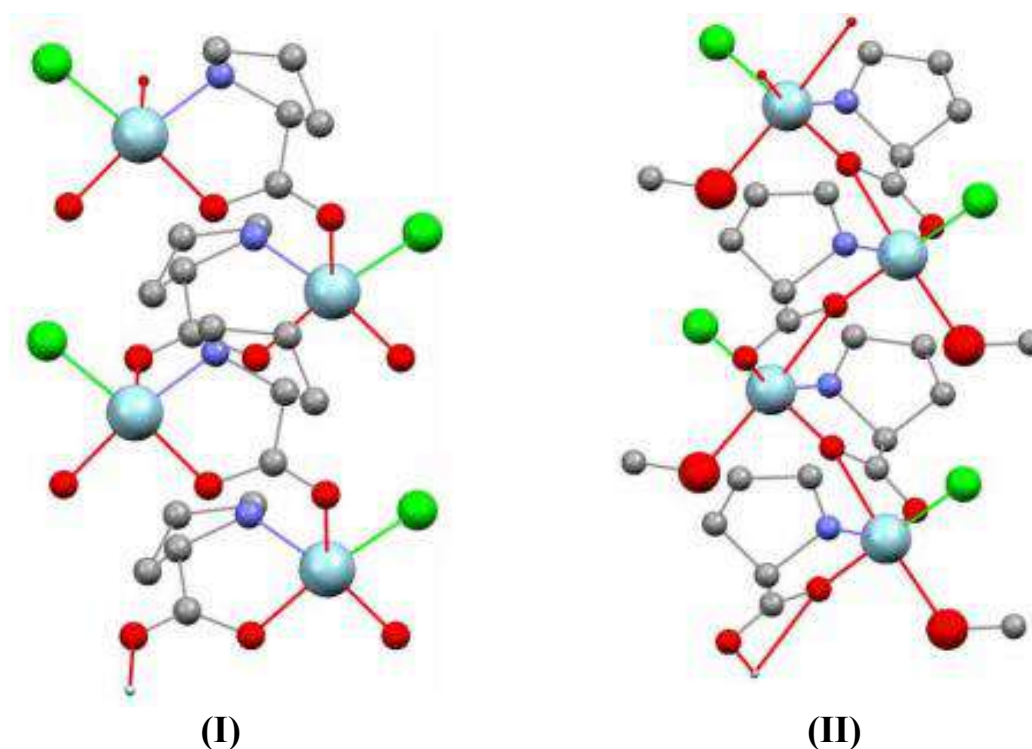


Рис.1.3 – (I) – Структура  $[\text{CuCl}(\text{pro})(\text{H}_2\text{O})]_n$ ; (II) – Будова  $[\text{CuCl}(\text{pro})(\text{CH}_3\text{OH})]_n$ . Блакитним кольором зображені атоми Cu, зеленим – Cl, синім – N, червоним – O, сірим – C

Атоми міді в комплексі оточені шістьма атомами, тому метали мають надзвичайно спотворений октаедр. Обидва полімерні комплекси отримано реакцією  $\text{CuCl}_2$  з  $\text{Hpro}$ . Відмінність місткової системи полягає у розчиннику:  $[\text{CuCl}(\text{pro})(\text{H}_2\text{O})]_n$  кристалізується з води і  $[\text{CuCl}(\text{pro})(\text{CH}_3\text{OH})]_n$  – з метанолу. Полімерний комплекс хлор((S)-тіазолідин-4-карбоксилато)((S)-тіазолідин-4-карбоксилат)цинк(II) ( $[\text{ZnCl}(4\text{-taca})(\text{Htaca})]_n$ ) [62] містить аміноацидатний місток системи (I). У такому полімерному комплексі, окрім місточкового, як показано на рис. 1.4, є монодентатний цвітер-іонний ліганд. Комплекс був отриманий додаванням  $\text{ZnCl}_2$  до водного розчину, що містить (S)-тіазолідин-4-карбонову кислоту.

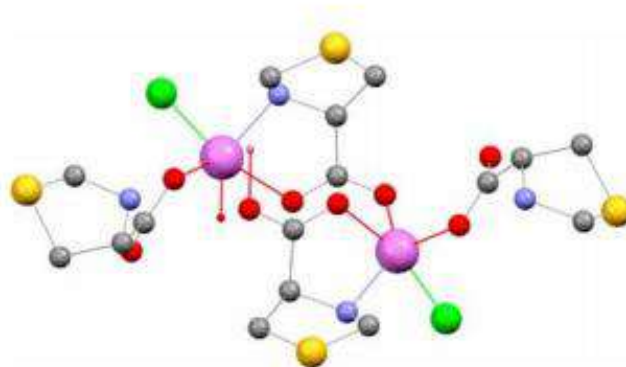


Рис. 1.4 – Будова сполуки  $[\text{ZnCl}(4\text{-taca})(\text{Htaca})]_n$ . Фіолетовим кольором позначені атоми Zn, червоним – O, сірим – C, синім – N, зеленим – Cl, жовтим – S

При взаємодії рацемічної суміші тiazолідин-2-карбонової кислоти та цинк(II) гідроксиду, замість  $\text{ZnCl}_2$  та (S)-тіазолідин-4-карбонової кислоти, було одержано транс- $[\text{Zn}(2\text{-taca})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$  [61].

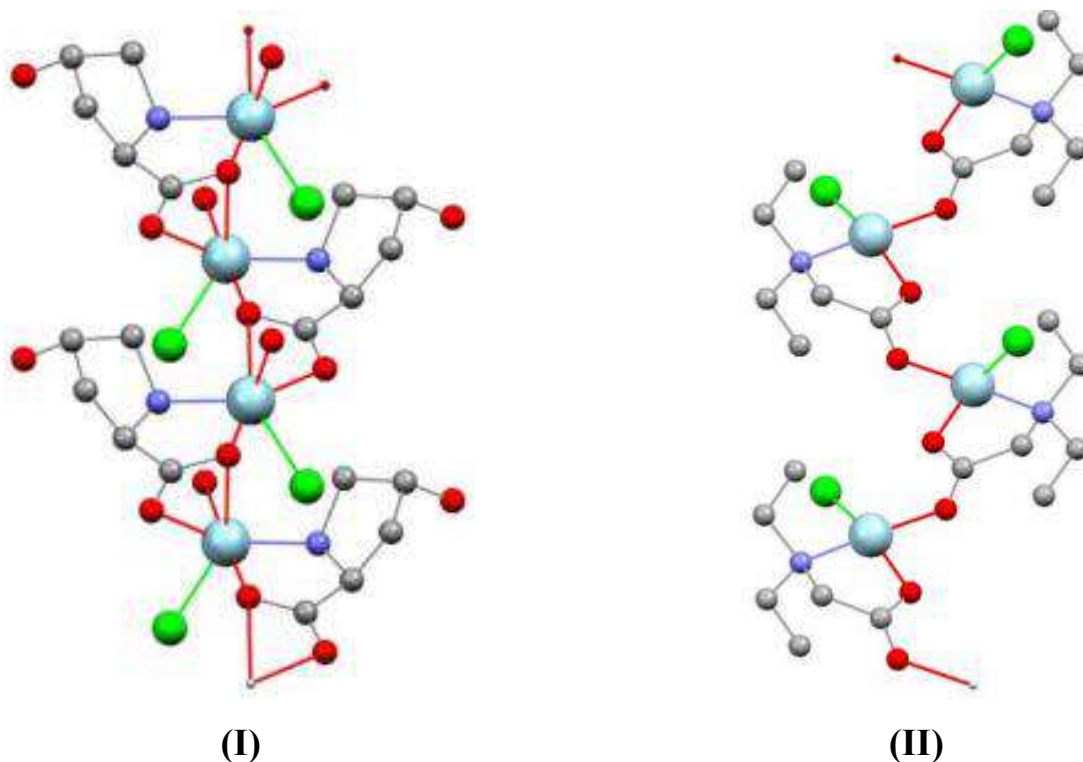


Рис. 1.5 – **(I)** – будова сполуки  $[\text{CuCl}(\text{hpro})(\text{H}_2\text{O})]_n$ ; **(II)** – будова сполуки  $[\text{CuCl}(\text{degly})]_n$ . Блакитним кольором зображені атоми Cu, зеленим – Cl, синім – N, червоним – O, сірим – C

Систему (II) мають і такі сполуки як аквахлор(4-гідрокси-L-пролінато)міді(II)  $[\text{CuCl}(\text{hpro})(\text{H}_2\text{O})]_n$  [66] і хлор(N,N-діетилгліцинато)-міді(II)  $[\text{CuCl}(\text{degly})]_n$ ,  $\text{Hdegly} = \text{N,N-діетилгліцин}$  [65] (Рис.1.5 (I),(II)).

Комплекс  $[\text{CuCl}(\text{hpro})(\text{H}_2\text{O})]_n$  складається з одновимірного полімерного ланцюга, сполученого системою (II), ланцюг з'єднаний із сусідніми водневими зв'язками між атомами кисню води та атомом хлору. Атом міді оточений трьома карбоксильними атомами кисню, одним атомом кисню води, одним атомом азоту в піролідиновому кільці hpro та одним атомом хлору, тому метал має спотворену октаедричну координацію. Інший комплекс міді  $[\text{CuCl}(\text{degly})]_n$  також складається з одновимірного полімерного ланцюга за системою (II). Однак міжланцюгового водневого зв'язку немає, тож атом міді виявляє спотворену п'яти-координацію: атом міді оточений трьома карбоксилатними атомами кисню, одним атомом азоту та одним атомом хлору.

Взаємодії між перехідними металами та білкам можна вивчати в комплексах металів з низькомолекулярними пептидами, на які не впливає структурна та динамічна складність повного білка.

Пептиди мають більше координаційних центрів, ніж амінокислоти: вони містять різноманітні потенційні донорні центри. Найважливішим серед них є N-кінцевий атом азоту. Серед донорів кисню найбільш ефективною є C-кінцева карбоксилатна група, але в координації може брати участь і карбонільний кисень пептидного зв'язку. Тому пептиди можуть бути дуже ефективними лігандами для ряду іонів металів. Очікується, що такі взаємодії сформують новий тип полімеризації, хоча структура може бути складнішою [44].

Широке клінічне застосування комплексів платини в хіміотерапії раку призвело до багатьох публікацій про комплекси Pt(II/IV) і Pd(II) з пептидними лігандами [6, 7, 8]. Ці дослідження вказують, що прості дипептиди є дуже ефективними та універсальними лігандами для комплексоутворення з іонами двовалентних металів. Структури цих комплексних сполук залежать від кількох внутрішніх і зовнішніх параметрів, а саме наявність і розташування залишків бічного ланцюга у ліганду та рН розчинів.

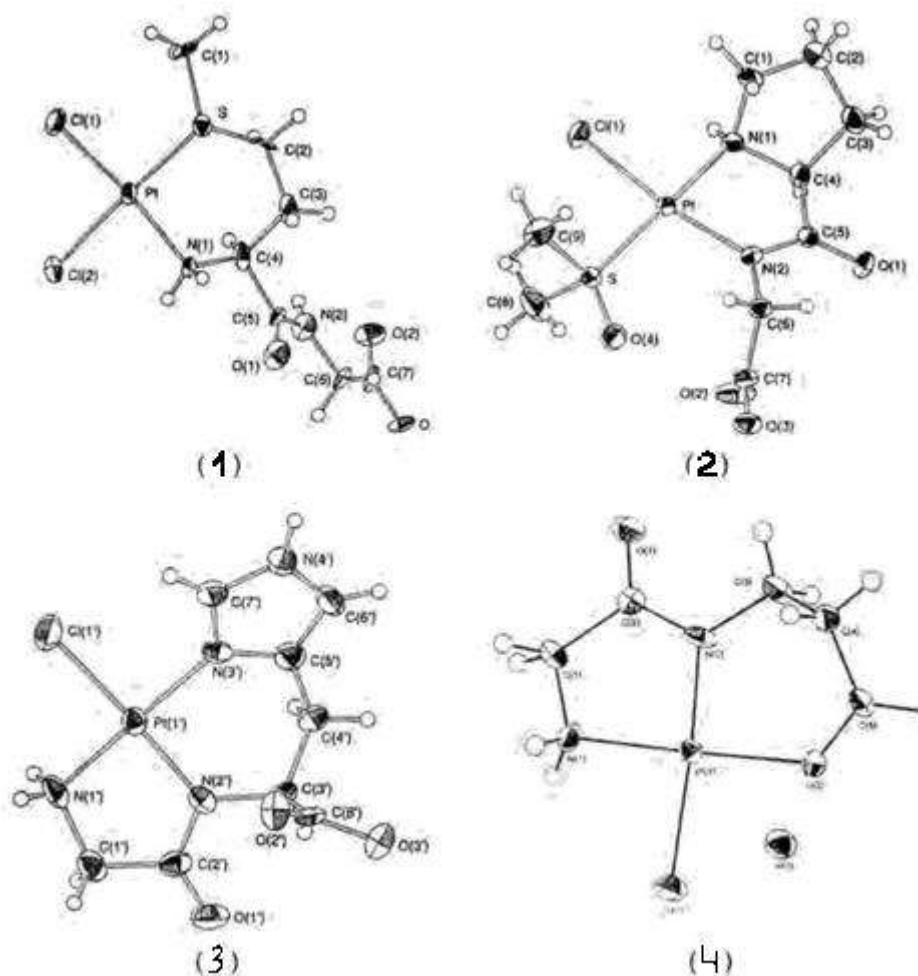


Рис. 1.6 – Комплексні сполуки: (1) [Pt(L-Met-Gly)]; (2) [Pt(L-Pro-Gly)(DMSO)Cl]; (3) [Pt(Gly-L-His)Cl]; (4) K[Pt(Gly-β-Ala)Cl]

Бідентатне хелатування N-кінцевого амінокислотного залишку описано у [Pt(L-Met-Gly)] (рис.1.6(1)) особливістю L-Met-Gly є координація донорами аміно- та тіоефіру [7]. Комплекс [Pt(L-Pro-Gly)(DMSO)Cl] (рис.1.6(2)) також містив бідентатні ліганди з двома донорами азоту [7]. З іншого боку комплекси Pt(II) з дипептидами Gly-L-His [7] та Gly-β-Ala [6] були описані як тридентатна координація пептидних молекул. Координація донорів 3N була запропонована в комплексі [Pt(Gly-L-His)Cl] (рис.1.6(3)), тоді як K[Pt(Gly-β-Ala)Cl] (рис.1.6(4)) характеризувався сайтами зв'язування (NH<sub>2</sub>, N<sup>-</sup>, COO<sup>-</sup>) у злитих п'яти- та шестичленних хелатних циклах.

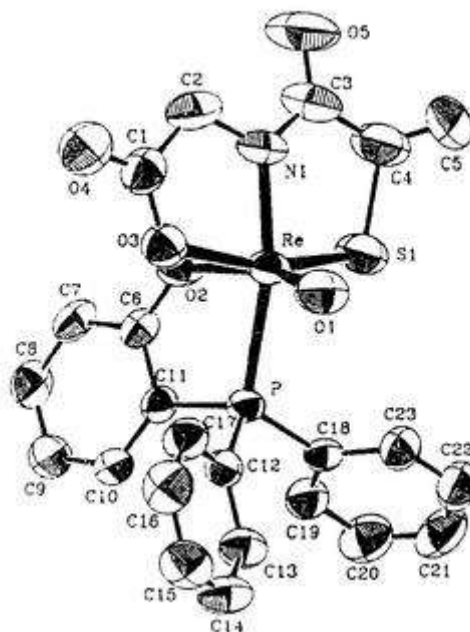


Рис.1.7 – Комплексна сполука оксоренію(V), що містить бідентатний дифенілфосфіно-фенолато-ліганд і тридентатний пептидний фрагмент(тіопронін)

Тривимірна структура змішаного лігандного комплексу оксоренію(V), що містить бідентатний дифенілфосфіно-фенолато-ліганд і тридентатний пептидний фрагмент (тіопронін) показана на рис.1.7. Висока стійкість цих комплексів оксоренію(V) пояснюється утворенням закритої оболонки з 18 електронів октаедричної структури та тіолатною координацією [25,26].

Основи Шиффа, отримані в результаті реакції саліцилового альдегіду та простих дипептидів, виявилися дуже ефективними лігандами для зв'язування оксаванадію(IV), хоча амідні групи не розглядалися як сайти зв'язування для цього металу [10]. Утворення відносно стабільного аддукту зі стехіометрією  $\text{Rb}_2\text{H}_4\text{V}_{10}\text{O}_{28} \cdot 2\text{Gly-Gly} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  було виявлено при взаємодії декаванадат-іону з гліцил-гліцином. Прямий зв'язок ванадій-пептид не спостерігався, а молекули пептиду взаємодіяли через водневий зв'язок з поліаніоном [11]. Кілька досліджень показали, що глутатіон як комплексоутворювач і відновник відіграє важливу роль у біохімії ванадію. Оксаванадієві(IV/V) комплекси з дипептидами, що містили сульфгідрильні групи, були нещодавно вивчені для імітації моделей

зв'язування глутатіону [12]. З цих досліджень стає зрозуміло, що координація ванадію(V) з глутатіоном можлива за фізіологічного рН, з подальшим відновленням до ванадію(IV).

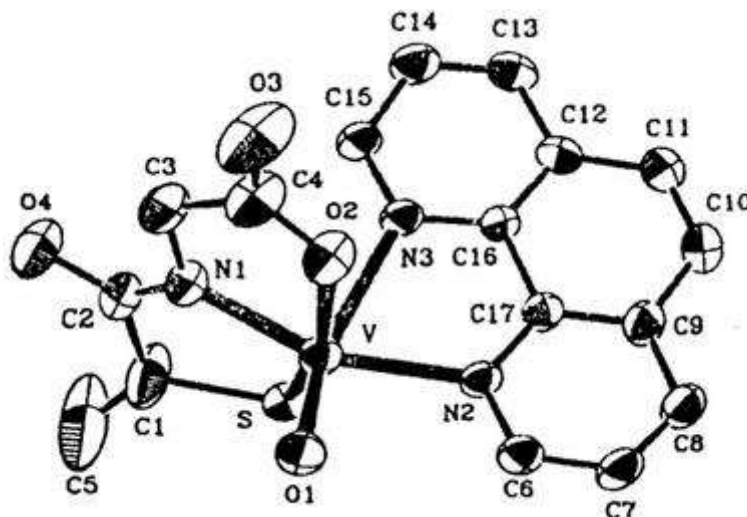


Рис.1.8 – Сполука  $[VO(\text{glygly})(\text{phen})] \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$

Одержані речовини оксаванадію(IV) утворюють стабільні комплекси з сірковмісними псевдопептидами, в яких депротонована сірка та амідний зв'язок, тому карбоксилат є основним місцем координації до металу. Цей спосіб зв'язування найкраще можна представити структурою змішаного лігандного комплексу (рис.1.8), що містить в центрі оксаванадій(VI) та 1,10-фенантролін з N-(2-меркаптопропіоніл)гліцин у якості лігандів[12].

Важливою особливістю взаємодії іонів металу з пептидами є те, що вони можуть стабілізувати специфічні конформації пептидів у розчині, так і в твердому стані. При взаємодії  $[\text{Pd}(\text{en})]^{2+}$  з пентапептидом Ac-NAAAN-NH<sub>2</sub> одержали стабільний єдиний  $\alpha$ -спіральний виток (рис.1.9).

Аддукт 1:1 стабілізується через координацію кінцевих залишків імідазолу, утворюючи  $\alpha$ -спіраль навіть у пентапептиді [13].

Багато наукових досліджень вказують, що у випадку низькомолекулярних пептидів утворення стабільних комплексів пов'язане з депротонуванням і координацією іонів металів амідних включень пептидів. Було синтезовано

велику кількість моделей сполук, що містять амідні та інші лігуючі включення в хелатних структурах. Отримані металокомплекси з такими лігандами є значним внеском у координаційну хімію пептидів і можуть бути використані як моделі для металоферментів [14,15,16,17].

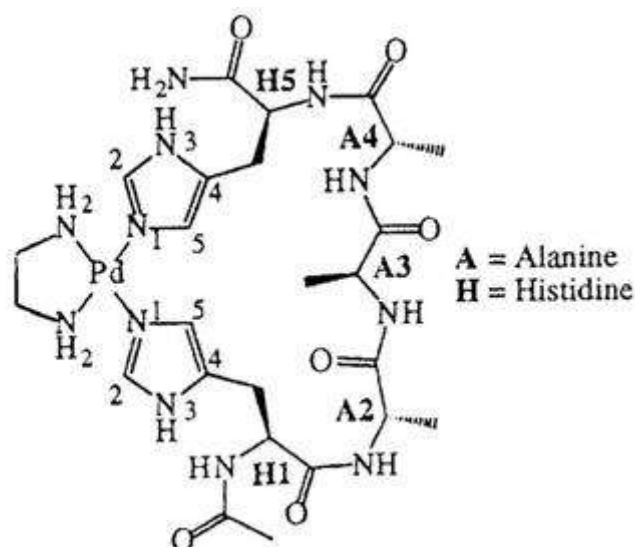


Рис. 1.9 –  $\alpha$ -спіральний виток при взаємодії  $[\text{Pd}(\text{en})]^{2+}$  з пентапептидом Ас-НАААН- $\text{NH}_2$

У наукових працях М. Зоура та співавт. наведено приклад систематичного вивчення координаційної хімії металокомплексів з дипептидами, що містять  $\alpha$ -аміноізомаляний залишок (Aib) [53,54]. Реакція  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  і  $\text{H-Aib-Aib-OH}$  (рис. 1.10) призвели до утворення двох різних за структурою полімерних комплексів однакового складу.

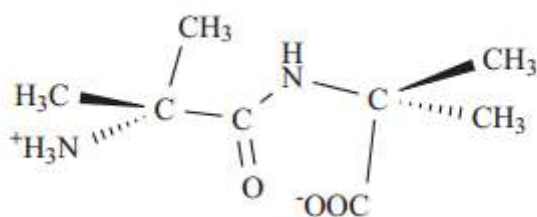


Рис. 1.10 –  $\text{H-Aib-Aib-OH}$

Один комплекс являє собою одновимірну (рис. 1.11(I)), а другий тривимірну систему полімеру (рис. 1.11(II)) [53]. Одновимірна система являє собою ізольований «плоский» спіральний ланцюг, що розвивається вздовж осі подвійного гвинта. Іон металу хелатується кінцевим аміноатомом азоту, депротонованим пептидним атомом азоту та одним із карбоксилатних атомів кисню ліганду. Четверте координаційне місце займає карбоксильний атом кисню сусіднього дипептидного діаніону. Карбоксильна місточкова взаємодія з двома іонами металу має *syn-anti* тип. Міжмолекулярні водневі зв'язки між аміногрупою і карбоксильними атомами кисню стабілізують кристалічну структуру. У тривимірному полімері подвійно депротонований дипептид зв'язує Cu(II) через атом азоту аміногрупи, атом азоту депротонованого пептиду та карбоксилатний атом кисню.

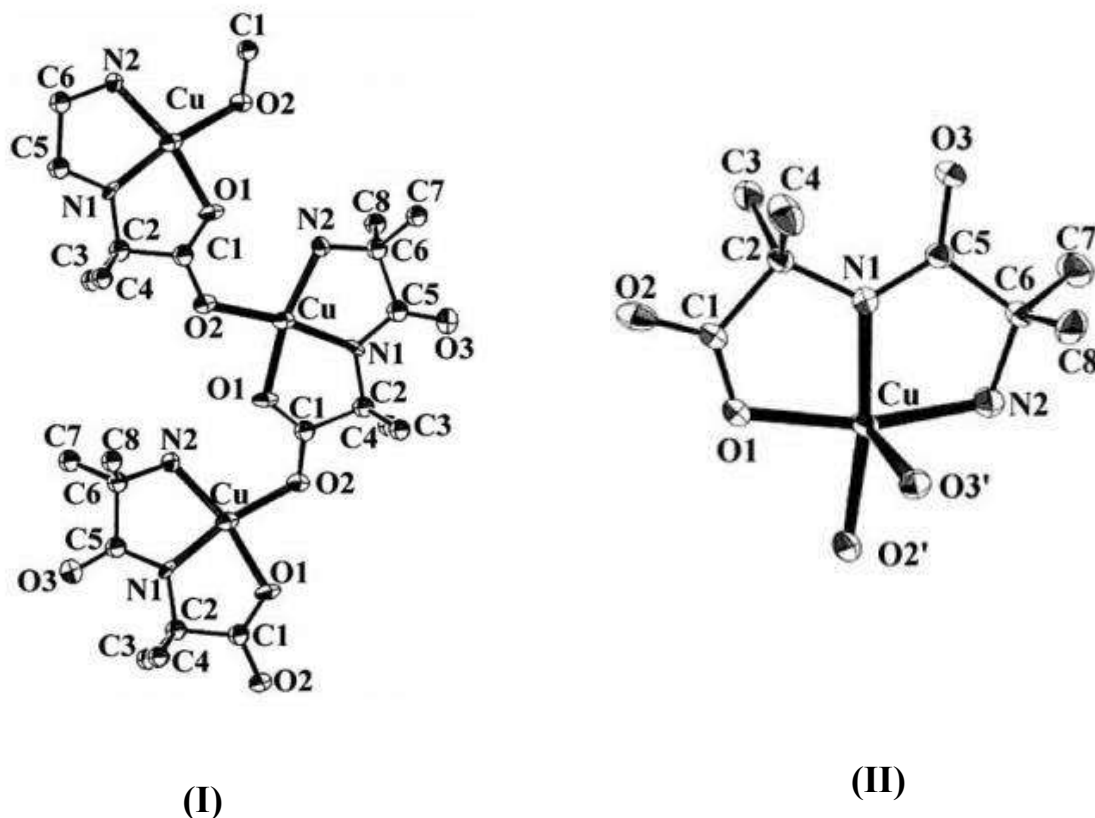


Рис.1.11 – (I) – одновимірний  $[\text{Cu}(\text{Aib}-\text{Aib}-\text{O})]_n$ ; (II) – деталі конструктивного вузла в тривимірному полімері  $[\text{Cu}(\text{Aib}-\text{Aib}-\text{O})]_n$

Крім того, існують два зв'язки між пептидним атомом кисню та другим карбоксильним атомом кисню з двома іншими атомами Cu(II). Таким чином, кожен пептидний діаніон бере участь у координаційних сферах трьох атомів Cu(II). І навпаки, кожен атом міді зв'язаний з трьома різними пептидами.

Координаційне число Cu(II) дорівнює п'яти, а його геометрія є квадратно-пірамідалною. Структурна різниця виникає внаслідок різних типів лігування діаніону Aib-Aib-O<sup>2-</sup> у двох комплексах. Заміщення пептиду на Aib-Gly-O<sup>2-</sup>, Aib-L-Leu-O<sup>2-</sup> або Aib-L-Phe-O<sup>2-</sup> також викликає подібну зміну структури [54]. Отже, комплекси з Aib-Gly-O<sup>2-</sup> та Aib-L-Phe-O<sup>2-</sup> є тривимірними полімерами, а саме ([Cu(L<sup>2-</sup>)]<sub>n</sub>·nH<sub>2</sub>O, де L<sup>2-</sup> = Aib-Gly-O<sup>2-</sup> або Aib-L-Phe-O<sup>2-</sup>) і комплекс з Aib-L-Leu-O<sup>2-</sup> є зигзагоподібним полімерним ланцюгом ([Cu(L'<sup>2-</sup>)(CH<sub>3</sub>OH)]<sub>n</sub>, де L'<sup>2-</sup> = Aib-L-Phe-O<sup>2-</sup>).

Було проведено багато досліджень комплексів міді(II), включаючи дипептиди із залишком гліцина, як у структурній хімії, так і в медичній хімії: K<sub>2</sub>[Cu(glygly)<sub>2</sub>]·6H<sub>2</sub>O, де H<sub>2</sub>glygly = гліцил-гліцин [57], [Cu(glygly)(H<sub>2</sub>O)(creat)]·1,5H<sub>2</sub>O, де creat = реатинін [58], [Cu(glygly)(bzim)]·3H<sub>2</sub>O, де bzim = бензімідазол [59], [Cu(glygly)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>] [60], [Cu(gly-L-ala)]·H<sub>2</sub>O, де H<sub>2</sub>gly-L-ala = гліцил-L-аланін [55], [Cu(gly-L-met)], де H<sub>2</sub>gly-L-met = гліцил-L-метіонін [56], [Cu(gly-L-trypto)(H<sub>2</sub>O)]·2H<sub>2</sub>O, де H<sub>2</sub>gly-L-trypto = гліцил-L-триптофан [64].

Про нещодавні дослідження повідомили Іномата та його співробітники [65]. Вони одержали [Cu(gly-L-but)]<sub>n</sub>·nH<sub>2</sub>O (H<sub>2</sub>gly-L-but = гліцил-L-α-аміно-n-масляна кислота) та [Cu(gly-D-val)]<sub>n</sub> 0,5H<sub>2</sub>O (H<sub>2</sub>gly-D-val = гліцил-D-валін) отриманих взаємодією відповідної рацемічної суміші дипептиду та Cu(OH)<sub>2</sub> у водному розчині.

Для [Cu(gly-L-but)]<sub>n</sub>·nH<sub>2</sub>O атом міді має квадратно-пірамідалну геометрію: пептидний атом азоту, аміноатом азоту, карбоксильний атом кисню та два атоми кисню, які належать карбоксилу та пептиду з сусідніх молекул, координовані до металу (рис. 1.12). Отже, ці комплекси є двовимірними полімерними системами, утворені сполученням карбоксильного та пептидного



Дослідження в галузі біохімії представляють одне з основних застосувань пептидних металокомплексів [9]. Біохімія намагається вдало поєднати характерні риси типових біомолекул (таких як амінокислоти та пептиди) з властивостями металів як «основних блоків», щоб створити нові реагенти для селективного каталізу або аналітичних цілей. Було опубліковано декілька статей про одержання та реакційну здатність ферроценовмісних пептидів і споріднених молекул, які можна використовувати як окисно-відновні маркери та синтетичні зонди або для селективного моніторингу біомолекул [18,19,20]. Ферроценова група є селективним електрохімічним зондом і може бути застосована для виявлення структурних змін, оскільки на окисно-відновний потенціал ферроценової групи впливають амінокислотні або пептидні залишки [18].

Цікавими, для координаційної хімії пептидів, стали результати досліджень з використання пептидних комплексів як ефективних каталізаторів у багатьох окисно-відновних процесах. Ряд комплексів  $\text{Cu(II)}$  з ди-, три- та тетрапептидами, що містять залишки гліцилу та гістидилу, досліджували за допомогою електронно-парамагнітно-резонансної спектроскопії [21]. Аналіз результатів показав, що активність супероксиддисмутази (SOD) зростає зі збільшенням екваторіального спотворення комплексів  $\text{Cu(II)}$ . Комплекси гліцину показали найвищу активність, в той час як пептиди, що містили гістидин, були менш активними. Комплекси  $\text{Cu(II)}$  з олігопептидами гістидину використовували для каталізації автоокислення аскорбінової кислоти. Пептидні комплекси посилювали реакцію приблизно вдвічі по відношенню до водного розчину  $\text{Cu(II)}$ . Каталітично активний  $\text{Cu(II)}$  накопичувався в імідазольному кластері, що складався принаймні з шести гістидилових залишків, тоді як інший кластер  $\text{Cu(II)}$ , з кінцевим фрагментом  $\text{NH}_2\text{-X-Y-His}$ , інгібувала автоокислення [22]. Також було досліджено каталітичну активність комплексної сполуки  $\text{Cu(II)}$  з карнозином, і виявлено, що він каталізує гідроліз ефірів амінокислот [23].

Відомо, що металопептидні комплекси забезпечують хімічну стабілізацію металу шляхом хелатування. Завдяки цим властивостям вони знайшли своє застосування у харчовій промисловості де пептиди функціонують як хелатори, що

підвищуючи біодоступність мінеральних добавок, захищаючи їх від окислення та змінюючи їх властивості розчинності [33,128].

Загальні принципи, які лежать в основі нових розробок у медичній неорганічній хімії [45], випливають із розуміння як координаційної хімії, так і метаболізму іонів металів. У терапевтичних і діагностичних засобах ліганди є важливими для модифікації біологічних ефектів ліків на основі металу. Вони можуть змінювати оральну/системну біодоступність іонів металу та допомагати в націленні на конкретні тканини або ферменти, а також – доставляти, захищати або секвеструвати певний іон металу, в залежності від вимог застосування для терапії чи діагностики. З точки зору традиційної координаційної хімії, ліганди можуть виконувати функції модифікації «електрофільності/ нуклеофільності». Тому в майбутньому дослідження синтезу, структури та властивостей амінокислотних і пептидних металокомплексів мають місце бути в медичній неорганічній хімії. Цей напрямок можна грубо розділити на дві основні ланки застосування – терапевтичну та діагностичну. Терапевтичне застосування неорганічної хімії в медицині різноманітне, охоплюючи багато аспектів введення іонів металу в організм (або їх навмисне видалення чи рекрутування) для терапевтичного ефекту [39,47]. Більшість фармацевтичних препаратів на основі металів сьогодні містять ліганди, які в основному базуються на вуглеці, тобто органічних сполуках, включаючи амінокислоти, пептиди, нуклеїнові кислоти тощо. Врахування як кінетичних, так і термодинамічних змінних у конструкції ліганду та комплексу дозволяє точно налаштувати сполуку для терапевтичного чи діагностичного використання.

Сульфат барію для посиленого рентгенівського контрасту був розроблений майже 100 років тому, але все ще часто використовується в медицині. Сьогодні контрастні речовини для магнітно-резонансної томографії (МРТ) становлять все більш важливу частину діагностичної медицини в усьому світі, чотири комплекси на основі гадолінію вже доступні на ринку, а багато інших досліджуються [46].

Особливий інтерес викликало біомедичне застосування пептидів як ефективних лігандів для радіоактивно мічених молекул або засобів візуалізації.  $^{99m}\text{Tc}$  є, ймовірно, найбільш часто використовуваним радіоактивним ізотопом у медичній візуалізації, тоді як хімічно споріднені ізотопи  $^{186}\text{Re}/^{188}\text{Re}$  є перспективними кандидатами для внутрішньо-променевої терапії. Як наслідок, технецієві та ренієві комплекси пептидів і похідних вивчалися кількома науковими групами [25-30]. Ці дослідження вказують, що радіоактивно мічені пептидні комплекси мають великий потенціал як радіо-фармацевтичні препарати, оскільки вони пропонують високу цільову специфічність і велику гнучкість у своєму дизайні. Пептиди цистеїну та сірковмісні ліганди є, ймовірно, найбільш часто використовуваними в цих застосуваннях [25,29], однак, і різні змішані лігандні системи також успішно застосовуються [28, 26].

Важливою подією в координаційній хімії пептидів є те, що пептидні комплекси часто приєднуються до інших біомолекул, і отримані види можуть використовуватися як сенсори або маркери для аналітичних і біомедичних цілей. Повідомлялося про синтез трипептидного кон'югату цисплатину, і було припущено, що подібні види можна використовувати для подолання резистентності пухлини до препаратів платини [31].

Блеоміцини є глікопептидними протипухлинними антибіотиками, їх біологічна активність залежить від присутності металів і молекулярного кисню. Біохімія і здатність блеоміцинів до зв'язування металів були розглянуті на прикладі системи  $\text{Co(III)}$  – блеоміцин, дослідження проводили за допомогою ЯМР та розрахунків молекулярної динаміки [24].

Результати багатьох досліджень вказують, що пептид соматостатин демонструє інгібіторну дію на широкий спектр пухлин, тому було отримано ряд кон'югантів макроциклічних або мультидентатних хелаторів, що містять соматостатин, і охарактеризовано комплекси металів [30,35,36].

Як вже було згадано раніше, цисплатин є широко використовуваним протипухлинним препаратом, його активність зумовлена здатністю зв'язувати  $\text{N}(7)$  положення гуаніну в ДНК, що призводить до викривлення спіралі молекули

ДНК, з подальшим руйнуванням та, як наслідком, загибелі ракової клітини [38]. Також на сьогодні відома велика кількість не платинових комплексів, які виявляють протипухлинну активність. Серед них – біядерні кластерні карбоксилати диренію(II) [37]. Його протипухлинна активність полягає у пригніченні синтезу ДНК та білка, при цьому на синтез РНК комплексна сполука не впливає.

Наразі, основною проблемою при використанні лікарських препаратів на основі важких металів є їх висока токсичність.

На відміну від вищеописаних комплексних сполук, що застосовуються в протипухлинній терапії, біядерні кластери ренію у нижчих ступенях окиснення, які вивчаються нашою науковою групою, характеризуються низькою токсичністю [32] і мають широкий спектр біологічної активності, що робить ці речовини привабливими і досить актуальними для синтезу і подальших їх досліджень [11,34]. Це класичні комплекси з унікальним почверним зв'язком метал-метал. Вони належать до класу димерів  $d^4-d^4$  з  $\sigma^2\pi^4\delta^2$  електронною конфігурацією в основному стані. Четверний зв'язок ( $\delta$ -зв'язок) можуть утворювати лише атомами перехідних металів. Складова  $\delta \rightarrow \delta^*$  електронного переходу четверного зв'язку  $Re-Re$  має набагато меншу енергію, ніж  $\pi \rightarrow \pi^*$  та інші електронні переходи [90]. Це є причиною появи смуги поглинання в довгохвильовій видимій області електронного спектру поглинання та антирадикальних, антиоксидантних властивостей сполук диренію(III) із четверним зв'язком [114]. Утворення кластерів стабілізує незвичайний ступінь окиснення ренію  $3+$ ; двоядерний фрагмент  $Re_2^{6+}$  із четверним зв'язком метал-метал поводить себе як єдиний центральний атом комплексу із загальним координаційним числом 10. Шляхом зміни лігандів, приєднаних до двоядерного  $Re_2^{6+}$  фрагменту, можуть бути отримані сполуки з новими властивостями. На даний момент нами у нашій лабораторії вже розроблені і вдосконалені методики синтезу отримання похідних диренію(III): октагалогенідів; дигалогенотетра- $\mu$ -карбоксилатів; тригалогенотри- $\mu$ -карбоксилатів; цис-тетрагалогенди- $\mu$ -карбоксилатів та транс-тетрагалогенди- $\mu$ -карбоксилатів диренію(III) [114]. Деякі кластерні сполуки диренію(III) вже були

досліджені і показали протиракову активність у ракових клітинах *in vitro* та *in vivo* у тварин із пухлинами [114]. Ці сполуки, що доставлялися разом з цисплатином, показали синергічний або адитивний протираковий ефект [116,117]. Але дослідження взаємодії цих сполук з G-квадруплексами до цього часу не проводилися. Тим не менше, такий тип взаємодії може вплинути на розуміння механізму їх біологічної активності.

Разом з протипухлинною та ДНК-зв'язуючою властивостями сполук диренію(III) також була виявлена їх потужна антирадикальна активність *in vitro* [114] та антиоксидантна активність *in vivo* [118]. Наприклад, якщо введення тваринам-пухлиноносійм будь-якого звичайного антиоксиданту (що містить  $\pi$ -сполучену систему,  $\pi$ -антиоксидант) призводило до зниження інтенсивності процесу перекисного окислення ліпідів (POL, супутнього будь-якого патологічного стану) в 1,5–2 рази, то введення сполук ренію з четверним зв'язком знижує інтенсивність POL у 4 і більше разів. Комплекси диренію(III) взаємодіють з білками [122], мають супероксиддисмутаазну [123] і каталазну [124] активність *in vitro* та активують ферментативну систему захисту *in vivo* [118].

Ми вважаємо, що ці потужні антиоксидантні властивості, що призводять до нефро-, гепато- захисту, підтримки системи кровотворної системи та процесів в кістковому мозку [121] тварин, які мали пухлини, можуть бути результатом не лише антирадикальних властивостей почверного зв'язку, але й взаємодії сполук диренію(III) з деякими системами регулювання живого організму, наприклад, з G-послідовностями, знайденими в теломерній ДНК на кінцях еукаріотичних хромосом і в певних генних промоторних областях [111,112]. Крім того, раніше було показано, що білкові амінокислоти посилюють G4-зв'язування деяких потенційних зв'язуючих речовин [119,120].

G-квадруплекси (G4) є фундаментальними функціональними елементами геному людини. Це неканонічні форми нуклеїнових кислот, утворені в багатих гуаніном послідовностях, в яких чотири гуанінові основи, утримувані водневими зв'язками Хугстіна, утворюють G-квартет, а потім два або більше G-квартетів складаються в G-квадруплексні структури, що утримує іони натрію або калію в

центральному основному каналі. ДНК зазвичай утворює класичну форму подвійної спіралі. Але встановлено, що понад половина ДНК геному людини містить повторювані послідовності й щоразу в ході транскрипції та/або реплікації, при розкручуванні цих повторів утворюються одноланцюгові відрізки, які можуть перетворюватися на різноманітні неканонічні форми [107]. Серед цих форм ДНК найвідоміші G-квадруплекси та і-мотиви, а також триплекси, шпильки, хрестоподібні форми та ін. [108].

Теломерна ДНК людини (HTelo), присутня на кінцях хромосом для захисту їх цілісності під час поділу клітини, містить тандемні повтори послідовності d(TTAGGG), яка, як відомо, утворює G-квадруплексну вторинну структуру. Це унікальне структурне утворення ДНК відрізняється від добре відомої спіральної структури, яку, як вважають, приймає більшість геномної ДНК, і нещодавно набуло популярності як молекулярна мішень для нових типів протипухлинних агентів. Зокрема, сполуки, які можуть стабілізувати внутрішньомолекулярний G-квадруплекс, утворений у людській теломерній послідовності ДНК, можуть пригнічувати активність ферменту теломерази, який, як відомо, активізується в пухлинних клітинах і є основним фактором їхнього безсмертя. Це створює основу для відкриття та розробки малих молекул із потенціалом вибіркової токсичності для пухлинних клітин [110].

Послідовність c-kit1 кодує рецепторну тирозинкіназу, має три неупорядковані гуаніни, тоді як HTelo21 не містить вільних гуанінів. Вільні гуаніни в c-kit1, не задіяні в складці G4, можуть бути потенційно доступними місцями для атаки ліганду.

Низькомолекулярні ліганди природного та/або штучного походження, що стабілізують G4 структури, розглядаються як перспективні фармакологічні агенти, що здатні ефективно впливати на численні внутрішньоклітинні процеси як у людини, так і в патогенів [110-112]. Сьогодні стає все очевиднішим, що в геномах клітин різні їхні типи або стани мають різні патерни утворення G4, а передбачувана фізіологічна роль G4 змінюється, як мінімум, за таких серйозних патологічних станів, як рак і неврологічні розлади [109].

Незважаючи на суттєвий прогрес у розвитку G4-зв'язуючих речовин органічної природи або металічних комплексів золота, нікелю, цинку, міді, платини та рутенію [113,114], все ще існує багато роботи, щоб знайти вдосконалені селективні зв'язувальні речовини G4.

Все вищезазначене спонукало нас дослідити взаємодію комплексів диренію(III) з  $\alpha$ -амінокислотами із структурами G4. Результати досліджень та їх обговорення будуть приведені в одному з розділів даного рукопису.

#### 1.4 Постановка задачі дослідження

Провівши огляд літературних даних було виявлено актуальність синтезу нових комплексних сполук ренію у нижчих ступенях окиснення з біомолекулами. Пошук нетоксичних препаратів для таргетної протипухлинної терапії, синтез і дослідження нових речовин, що можуть виявити більш придатні властивості для застосування в хіміотерапії, невпинно зростає у всьому світі.

Аналіз літературних джерел дозволяє зробити висновок, що такі низькомолекулярні біоліганди, як пептиди, та їх складові амінокислоти, природного та/або штучного походження, є досить перспективними фармакологічними агентами, що здатні ефективно впливати на численні внутрішньоклітинні процеси. Саме тому, на нашу думку, отримані кластерні сполуки галогенокарбоксилатів диренію(III) з такими біолігандами, є перспективними речовинами для створення на їх основі високоефективних, таргетних та нетоксичних лікарських препаратів для протипухлинної та імунотерапії.

Отже, була сформована така мета роботи: синтез комплексних сполук кластеру  $Re_2^{6+}$  з низькомолекулярними біолігандами, а саме амінокислотами та дипептидами гліцилового ряду. Дослідити їх структуру, властивості та біологічну активність.

Для досягнення поставленої мети визначені такі напрямки досліджень:

1. Вдосконалити методики синтезу, синтезувати і виділити в індивідуальному

стані комплексні сполуки диренію(III) з амінокислотами;

2. Розробити методики синтезу та виділити в індивідуальному стані комплексні сполуки ренію у нижчих ступенях окиснення з дипептидами гліцилового ряду;

3. Встановити склад, будову одержаних сполук;

4. Дослідити хімічні, фізико-хімічні властивості синтезованих речовин;

5. Здійснити дослідження біологічної активності речовин;

6. Зробити відповідні висновки.

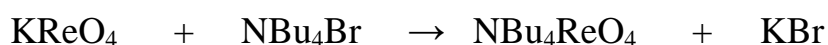
## РОЗДІЛ 2

### ВИХІДНІ СПОЛУКИ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У даному розділі наведені вихідні речовини, методики синтезу цис- та транс-тетрахлоро-ди- $\mu$ -карбоксилатів диренію(III) з амінокислотами та пептидами. Описані фізико-хімічні методи дослідження, за допомогою яких були охарактеризовані будова та властивості синтезованих сполук.

#### 2.1 Вихідні сполуки та матеріали

Для проведення синтезу сполук цис- та транс-тетрахлоро-ди- $\mu$ -карбоксилатів диренію(III) як вихідну речовину використовували тетра-*n*-бутиламоній октагалогенодиренат  $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$ , синтезований за методикою [67]. У свою чергу, для одержання  $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$  використовували  $\text{KReO}_4$  марки "ч". Спочатку калій перренат переводили у  $\text{NBu}_4\text{ReO}_4$  взаємодією з  $(\text{NBu}_4)\text{Br}$  [67](рівняння 2.1):



Рівняння 2.1

Заміщенням катіона  $\text{K}^+$  на  $\text{NBu}_4^+$  ми отримали перренат відмінно розчинний в багатьох органічних розчинниках. Наступним кроком, за методикою, отриманий  $\text{NBu}_4\text{ReO}_4$  (2г) ми переводили у  $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$ . Використовували для цього бензоїлхлорид (20мл), що попередньо був насичений аргоном. В ньому розчиняли наважку амоній перренату і в інертній атмосфері кип'ятили протягом 3-5 годин, як описано у методиці [67]. Коли забарвлення реакційної суміші змінювалося з жовто-багряної на темно-зелене, додавали завчасно приготовану реакційну суміш, що складалася з 50 мл спирту, насиченого газоподібним хлороводнем, та розчиненого в ньому наважку  $\text{NBu}_4\text{Br}$  (3,3 г). Одержаний розчин кип'ятили ще 1-1,5 години в інертній атмосфері.



Рис. 2.1 – Схема перетворення тетра-н-бутиламонію октахлородиренату

Через декілька діб, при охолодженні розчину, спостерігали випадіння яскраво-блакитних кристалів  $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$  (вихід складає приблизно 70%) (рис. 2.1). Осад з кристалами промивали спочатку бензоїлхлоридом (10 мл), потім – двома порціями діетилового ефіру.

Газоподібний хлороводень, згідно методики [67], одержували при взаємодії  $\text{NH}_4\text{Cl}$  з концентрованою  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

Для проведення синтезів використовували кислоти  $\text{HCl}$  марки «ч.д.а.»,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  та  $\text{H}[\text{BF}_4]$  – марки «х.ч.», а також такі речовини як  $\text{NH}_4\text{Cl}$  та  $\text{NBu}_4\text{Br}$  кваліфікації «ч.д.а.».

Використання органічних розчинників, таких як ацетон, ацетонітрил, бензоїлхлорид, етилацетат, ізопропіловий спирт кваліфікації «ч.д.а.» застосовувалось без їх додаткової очистки.

У якості лігандів обрали дипептиди гліцилового ряду, а саме гліцил-лейцин (Gly-Leu), гліцил-фенілаланін (Gly-Phe) придбані у Sigma-Aldrich. Дипептиди застосовували без додаткового очищення.

Амінокислотні ліганди: ізолейцин (2-аміно-3-метилпентанова кислота, 2-аміно-3-метил-валеріанова кислота, Ile), серин (2-аміно-3-гідроксіпропіонова кислота,  $\beta$ -гідроксіаланін, Ser) і пролін (піролідин- $\alpha$ -карбонова кислота, Pro) були придбані у Sigma-Aldrich. Аспарагінова (аспартова, аміноянтарна кислота, Asp) та глутамінова кислоти ( $\alpha$ -аміноглутарова кислота, Glu) кваліфікації «ч.д.а.», були придбані у "ТОВ НВФ "Сінбіас". Всі амінокислоти, що були використані в синтезах, є L-ізомерами,  $\alpha$ -конфігурації, вони застосовувались без додаткового очищення.

У роботі використовували олігонуклеотиди, які були придбані у Eurogentec. Послідовність для неміченого олігонуклеотиду була c-kit1 (5'-AGGGAGGGCGCTGGGAGGAGGG-3'). Послідовності для мічених олігонуклеотидів були: HTelo21 (5'-GGGTAGGGTTAGGGTTAGGG-3'), ckit1 (5'-

AGGGAGGGCGCTGGGAGGAGGG-3'), ds26 (5'CAATCGGATCGAATTCGATCCGATTG-3'), включаючи 5'-FAM (карбоксіфлоресцеїн) і 3'-TAMRA (карбокситетраметилпродамін).

## 2.2 Методи і обладнання для синтезу цільових сполук

Для синтезу **цис-тетрахлороди- $\mu$ -амінокарбоксилатів диренію(III) з амінокислотами** використовували відомий спосіб, розроблений нашою науковою групою, де взаємодію протеїногенних амінокислот з сполукою ренію проводили в органічному полярному донорному розчиннику. Процес проводили у інертній атмосфері за температури 50 °C протягом 15 годин, з наступним випаровуванням реакційного розчину [73]. Ця методика була оптимізована нами в процесі роботи для кожного синтезу, в залежності від властивостей кожної з амінокислот і буде описана в наступному розділі даного рукопису. Завдяки оптимізації методик вдалося отримувати комплексні сполуки диренію(III) цис-конфігурації з амінокислотами з вищим виходом і більшою чистотою продукту. Наприклад, одержаний нами цис-тетрахлороди- $\mu$ -амінокарбоксилатів диренію(III) з ізoleyцином, спочатку за старою методикою, мав низький вихід продукту 55% і був з великим вмістом непрореагованого ліганду, що не давало змоги проводити з ним подальші дослідження. За вдосконаленою методикою синтезований цис-[Re<sub>2</sub>(Pe)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>·(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> був вищої чистоти, а вихід продукту склав 62%.

Для одержання цис-тетрахлороди- $\mu$ -карбоксилатів диренію(III) з амінокислотами, у якості обладнання використовували плоскодонну колбу на 50 мл, магнітну мішалку з підігрівом (рис.2.2а) та зворотній холодильник; синтез проводили у інертній атмосфері.

Цей метод синтезу ми не могли застосовувати для одержання **транс-тетрахлоро-ди- $\mu$ -карбоксилатів диренію(III) з пептидами**, через низку властивостей ліганду. В деяких дослідженнях вказується, що більшість білків зазнають структурних змін при надмірному нагріванні, і цей процес зазвичай є незворотним. Деякі білки, такі як гіпертермофільні, залишаються стабільними

навіть при температурі кипіння води. Однак більшість білків втрачають свою структуру при нагріванні до температур у діапазоні 40–60 °С [75].

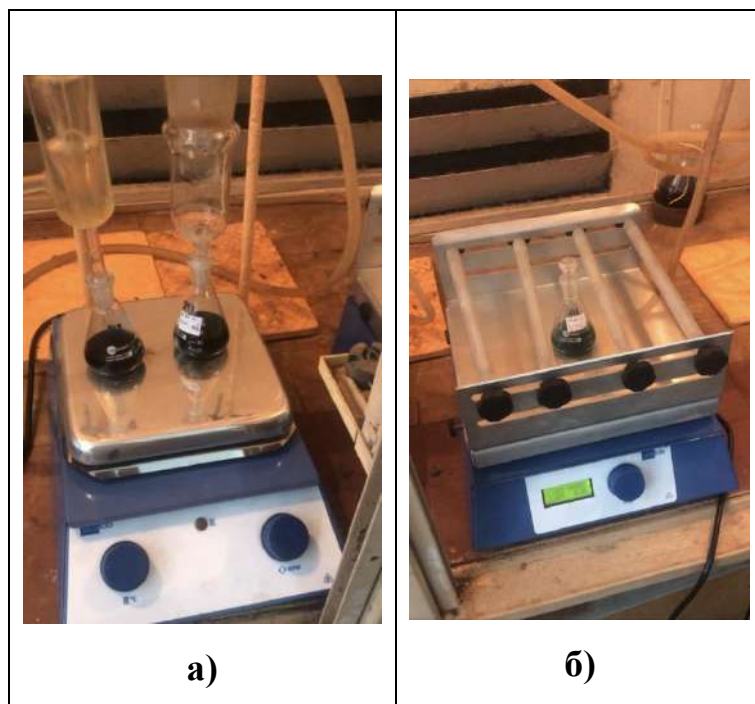


Рис. 2.2 – Обладнання, що використовувалося для синтезу цис- та транс-тетрахлоро-ди- $\mu$ -карбоксилатів диренію(III):

- а) Магнітна мішалка з підігрівом;
- б) Шейкер лабораторний

Отже, сильний підігрів дипептиду (більше 40°C), навіть у інертній атмосфері може призвести до його руйнування. Також ми не застосовували механічне перемішування за допомогою магнітної мішалки, через той самий ризик – розкладання дипептиду на окремі амінокислоти [76].

Найбільш близьким за технічною сутністю та результатом, є метод, в якому вихідну сполуку розчиняли у  $\text{CH}_3\text{OH}$  і додавали по краплях до ліганду. Отриманий розчин перемішували на лабораторному шейкері при 200 об./хв. протягом 10 хв. Після перемішування розчин залишали за кімнатної температури протягом десяти днів для досягнення рівноваги. Метанольний розчинник видаляли випарюванням під струмом  $\text{N}_2(\text{г})$  протягом приблизно 4 годин.

Загальний вихід цільового продукту склав 40,0% [74]. До недоліків цього методу слід віднести низький вихід цільового продукту.

На рисунку 2.3 продемонстрована спроба провести синтез у метанолі, як вказано в методиці [74], але після приготування реакційної суміші з метанолом, ми, через декількох годин, спостерігали зміну забарвлення реакційної суміші з синього на коричневе (випадіння осаду  $\text{ReO}_2$ ). Також, на протязі доби, в цьому розчині фіксували, у видимі області ЕСП, поступове зменшення значення оптичної густини характеристичного максимуму  $\delta \rightarrow \delta^*$ - електронного переходу почверного зв'язку Re-Re притаманного для  $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$ , що свідчить про швидку взаємодію вихідної сполуки диренію(III) з розчинником і як наслідок незворотній розклад  $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$ .



Рис. 2.3 – Реакційна суміш  $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$  з дипептидом Gly-Leu, через декілька годин після змішування: зліва – в метанолі, з правого боку – в ацетонітрилі

Отже, на відміну від методик одержання комплексних сполук диренію(III) з амінокислотами, було вирішено проводити взаємодію дипептидів з сполукою ренію, перемішуванням на лабораторному шейкері, за кімнатної температури ( $\approx 20^\circ\text{C}$ ). Тоді як за методикою [74] для синтезу використовували метанол, ми вирішили обрати розчинник – ацетонітрил. Оскільки експериментально було

встановлено, що використання інертного газу не впливає на проходження реакції та на кількісний відсоток виходу продукту, то було прийнято рішення не використовувати інертний газ як зазначено в методиці. Реакційну суміш перемішували 16 діб при 250 об./хв..

Для одержання транс-тетрахлоро-ди- $\mu$ -карбоксилатів диренію(III) з дипептидами у якості обладнання використовували плоскодонну колбу на 50 мл з притертою пробкою та лабораторний шейкер (рис.2.2б).

### 2.3 Методи аналізу та дослідження синтезованих сполук

Синтезовані цис- та транс-тетрахлоро-ди- $\mu$ -амінокарбоксилатів диренію(III) з амінокислотами та пептидами було досліджено низкою фізико-хімічних методів.

**Електронні спектри поглинання** у діапазоні 45000-11000  $\text{cm}^{-1}$  реєструвалися на спектрофотометрі "Specord M-40" та у діапазоні 25000-8500  $\text{cm}^{-1}$  на спектрофотометрі СФ-46. Відносна похибка вимірювання оптичної густини для цих приладів становить  $\pm 0,005$ .

**ІЧ-спектри** реєстрували в діапазоні 4000–400  $\text{cm}^{-1}$  у таблетках KBr на Фур'є-спектрометрі ФСМ 1201.

**Елементний аналіз** на реній та хлор проводили за стандартною спектрофотометричною методикою [68,69]. Для визначення вмісту ренію, спочатку зразок піддавали розкладанню за допомогою пероксиду водню. Наступним етапом був підігрів отриманого розчину для його подальшого розкладання. Аналіз виконували, спираючись на значення оптичної густини при  $\approx 25640 \text{ cm}^{-1}$  для тіосечовинного комплексу ренію(IV), відповідно до [68].

Вміст зовнішньосферного хлору одержаних речовин, визначали за допомогою гравіметричного методу аналізу, для цього осаджували його у вигляді AgCl, взаємодією підкисленого тетрафторборною кислотою водного розчину досліджуваних речовин з розчином  $\text{AgBF}_4$  [69].

Зміну **pH реакційного розчину** фіксували на pH-метрі-мілівольтметрі pH-150 MA при температурі 20°C у фізіологічному розчині NaCl 9%.

## Аналіз флуоресцентного резонансного переносу енергії (FRET)

проводили д.х.н., проф. Штеменком О. В. та д.б.н., проф. Штеменко Н. І. спільно з науковою групою проф. Енріке Гарсія в лабораторії супрамолекулярної хімії Валенсійського університету (Іспанія).

Дослідження проводили на приладі PCR Stratagene Mx3005P (Agilent Technologies) зі збудженням при 450–495 нм і виявленням при 515–545 нм. Показання знімали в діапазоні температур 25–95°C (з інтервалом 0,5°C). Кожне вимірювання проводили в трьох повторах.

Метод FRET базується на явищі флуоресценції. Він широко застосовується для вивчення взаємодій на молекулярному рівні, адже дає можливість дослідити міжмолекулярні взаємодії у межах декількох нанометрів як *in vitro*, так і *in vivo* (у живій клітині та в реальному часі) [70]. Принцип дії цього методу дослідження побудований на нерадіаційному перенесенні енергії між двома флуорофорами (донором і акцептором), що залежне від відстані, тобто перенесення енергії від одного флуорофору до іншого, коли молекули знаходяться близько одна від одної. Застосовуючи цей метод, можна дослідити міжмолекулярні взаємодії, що є поза межами теоретичної роздільної здатності оптичної мікроскопії.

Це нерадіаційне перенесення енергії, відбувається шляхом диполь-дипольних взаємодій, від однієї збудженої молекули-донора до другої - найближчої незбудженої флуоресцентної молекули-акцептора. Донор-флуорофор, що знаходиться в електронозбудженому стані, надає енергію збудження акцептора-флуорофору, який розташований поблизу. Перенесення енергії відбувається нерадіоактивним шляхом через диполь-дипольні взаємодії на відстані [71]. Таким чином акцептор починає флуоресціювати, а інтенсивність випромінювання донора знижується. Концепція теорії FRET полягає в тому, що збуджений флуорофор є осцилюючим диполем і передає енергію другому диполю, який має подібну резонансну частоту. Резонансне перенесення енергії подібне до взаємодії зв'язаних осциляторів, наприклад, пари камертонів, що вібрують на однаковій частоті. На відміну від FRET, радіаційне перенесення енергії відбувається за участю випромінювання та подальшого перепоглинання

фотона, що зумовлює залежність процесу від фізичних розмірів системи та її оптичних характеристик.

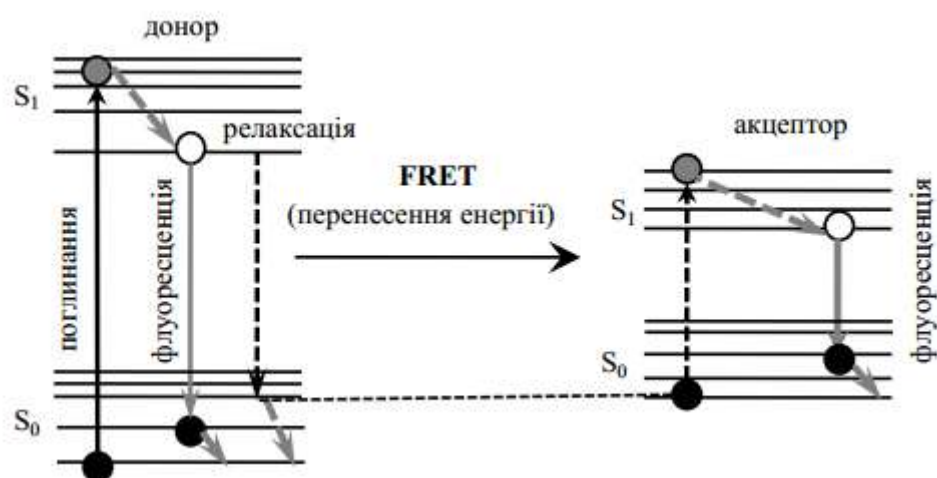


Рис. 2.4 – Діаграма Яблонського, що відображає перебіг процесу FRET

На рисунку 2.3 зображено діаграму Яблонського, що демонструє зв'язані переходи між випромінюванням донаора і поглинанням акцептора під час FRET. З рисунку видно як флуорофор-донаор, в присутності акцептора, передає енергію свого збудженого стану акцептору без випромінювання фотона [72].

### РОЗДІЛ 3

## СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ КООРДИНАЦІЙНИХ СПОЛУК РЕНІУ У НИЖЧИХ СТУПЕНЯХ ОКИСНЕННЯ З АМІНОКИСЛОТАМИ

Головною метою роботи є синтез комплексних сполук кластеру  $\text{Re}_2^{6+}$  з біомолекулами, а саме – амінокислотами та пептидами. Взаємодія з пептидами раніше не була досліджена, на противагу взаємодії диренію(III) з амінокислотами, які є складовими пептидів і мономерами білків. Для того, щоб приступити до ознайомлення нової форми взаємодії, постала ще одна задача – вивчити більш детально способи координації з амінокислотами, взаємодії з якими ще не були досліджені та які мають певну біологічну активність. Наприклад, ізолейцин (Ile), завдяки своїй розгалуженій структурі бере участь в енергетичному обміні, що протікає у живому організмі та утворенні білкових молекул [79]. Серин (Ser) стимулює функції пам'яті та зміцнює імунну систему [81]. Пролін (Pro) використовується як каталізатор або може сприяти появі нових корисних властивостей у одержаних сполуках за його участі [80]. Також у якості лігандів було обрано дві дикарбонові протеїногенні амінокислоти - аспарагінову та глютамінову кислоти, що відрізняються між собою подовженням карбонового ланцюжка на одну  $\text{CH}_2$ - групу у глютамінової кислоти. Аспарагінова амінокислота надзвичайно важлива для людини тому, що саме вона відповідає за правильну передачу нервових імпульсів, стимулює синтез білка, відіграє важливу роль у реакціях переамінуванні, що знижує рівень аміаку в крові та нормалізує роботу печінки [98]. Глутамінова кислота – поширений в усіх організмах як у вільному стані, так і у складі білкових молекул [98]. Наприклад, в плазмі крові разом з глютаміном складає приблизно 1/3 всіх вільних амінокислот. Враховуючи фізіологічні властивості цих амінокислот та встановлений раніше механізм біологічної активності кластеру ренію(III) [77,78] можна спрогнозувати їх синергічну дію, а саме: утворення більш стійкої структури комплексу за рахунок стабілізації центру металу шляхом хелатування. В деяких випадках підсилення каталітичної активності

комплексу за рахунок амінокислот, що забезпечують електронну або протонну передачу енергії. Також амінокислоти в якості лігандів можуть сприяти селективному зв'язуванню з біомолекулами (наприклад, ДНК), зменшенню токсичності металічного ядра та цілеспрямованому транспорту в клітини.

### **3.1 Синтез, будова та властивості цис-тетрахлориди- $\mu$ -карбоксилатів ренію у ступені окиснення $3+$ з амінокислотами**

Раніше [82] вже була встановлена можливість місткової координації протеїногенних амінокислот через карбоксильну групу до біядерного фрагменту  $Re_2^{6+}$ , але враховуючи різну розчинність, будову та основність амінокислот описаних в роботах [73,82], методики повинні бути модифіковані для того, щоб максимально розчинити вихідні амінокислоти і при цьому уникнути гідролізу вихідної речовини тетра-*n*-бутиламоній октахлоридиренту. Наприклад, взаємодія  $(NBu_4)_2Re_2Cl_8$  з Ser та Ile вирішили проводити у суміші ацетонітрилу та ацетону з можливістю додаткового додавання води, що додавали порціями, адже експериментально було встановлено, що при додаванні одразу всього об'єму води, необхідної для розчинення амінокислоти, спостерігали гідроліз вихідної сполуки  $(NBu_4)_2Re_2Cl_8$ . Взаємодію  $(NBu_4)_2Re_2Cl_8$  з Pro проводили при додаванні хлоридної кислоти, що пов'язано з високою основністю Pro, яка спричиняє руйнування кластерного фрагменту реній-реній. Крім того, на відміну від раніше одержаних сполук [73,82], одержані цільові комплексні сполуки промивали не етилацетатом (через низьку розчинність одержаних комплексних сполук у цьому розчиннику), а сумішшю етилацетату та ізопропілового спирту для відмивання від надлишку ліганду, а також непрореагованого  $(NBu_4)_2Re_2Cl_8$ . Це дало змогу одержувати цільові продукти вищої чистоти і більшого виходу. У наведених нижче методиках синтезу хлорокарбоксилатів диренію(III) як розчинник використовували  $CH_3CN$ , оскільки він проявляє електронодонорні властивості ( $DN(SbCl_5)=14,1$  [83]). Відповідно до розташування речовин у ряді електронодонорності за Гутманом ( $CH_3CN (14,1) < ДМФА (26,6) < ДМАА (27,8) <$

DMCO (29,8) (у дужках вказані значення  $DN(SbCl_5)$ ) [99]), може бути витіснена з аксіального положення комплексної сполуки іншою нейтральною речовиною з більшими електронодонорними властивостями, що характеризується значенням  $DN(SbCl_5)$ . Ацетон використовували через те, що він не гідролізує у кислому середовищі, на відміну від ацетонітрилу, та має невисоку температуру кипіння –  $56^\circ\text{C}$  (ацетонітрил кипить при нормальному тиску –  $81,6^\circ\text{C}$ ), що зменшує можливість термічної деструкції кластеру  $Re_2^{6+}$  при проведенні синтезу цис-тетрахлориди- $\mu$ -карбоксилата диренію(III).

У результаті досліджень взаємодії  $(NBu_4)_2Re_2Cl_8$  з протеїногенними амінокислотами, були розроблені наступні методики синтезу цис-тетрахлориди- $\mu$ -амінокарбоксилатів диренію(III).

Синтез біс-ацетонітрил-цис-тетрахлориди- $\mu$ -ізолейцинатодиреній(III) хлориду цис- $[Re_2(Le)_2Cl_4 \cdot (CH_3CN)_2]Cl_2$  (I) складається з двох стадій. На першій – 0,23 г (1,75 ммоль)  $Pe$  розчиняли в ацетоні (20 мл) та додавали пару крапель хлоридної кислоти (0,01 мл), далі перемішували за температури  $50^\circ\text{C}$  протягом години на магнітній мішалці. Потім доливали окремо розчинений в ацетонітрилі (10 мл) 0,2 г (0,175 ммоль)  $(NBu_4)_2Re_2Cl_8$ . На другій стадії синтезу отриману реакційну суміш перемішували в інертній атмосфері, зі зворотнім холодильником, протягом 30 годин за температури  $75^\circ\text{C}$ , поступово додаючи через кожні 4 години по одній краплині води, що дозволяє повністю розчинити  $Pe$  та уникнути гідролізу вихідної сполуки  $(NBu_4)_2Re_2Cl_8$ . Отриману, після випаровування розчинників, речовину перекристалізували у суміші етилацетату та ізопропілового спирту (3:1) для видалення надлишку амінокислоти. Вихід цільового продукту склав 62%.

UV-Vis ( $CH_3CN$ ) ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 16130;  $\epsilon$ , л/(моль·см): 428;

ІЧ (KBr) ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3230, 2969, 2878, 1546, 1463, 1386, 1221, 1032, 868, 731, 676.

Синтез біс-ацетонітрил-цис-тетрахлориди- $\mu$ -серинатодиреній(III) хлориду цис- $[Re_2(Ser)_2Cl_4 \cdot (CH_3CN)_2]Cl_2$  (II) проводили аналогічно методиці одержання сполуки I, але, на відміну від попередньої методики, на другій стадії синтезу

отриману реакційну суміш перемішували за температури 40-60°C протягом 25 годин. Після видалення розчинників синтезовану сполуку промивали сумішшю ізопропілового спирту з етилацетатом (1:4) для видалення нецільових продуктів реакції. Вихід цільового продукту реакції склав 68%.

UV-Vis (CH<sub>3</sub>CN) ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 16130;  $\epsilon$ , л/(моль·см): 626,72;

ІЧ (KBr) ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3450, 3100, 2962, 2874, 1618, 1466, 1380, 1222, 1032, 884, 738, 702, 625.

Відмінність синтезу біс-ацетонітрил-цис-тетрахлориди- $\mu$ -пролінатодиреній(III) хлориду цис-[Re<sub>2</sub>(Pro)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>·(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> (III) від методики одержання сполуки I полягала у проведенні другої стадії синтезу, де отриману реакційну суміш перемішували за температури 60-70°C протягом 20 год. Вихід цільового продукту склав 74 %.

UV-Vis (CH<sub>3</sub>CN) ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 16400;  $\epsilon$ , л/(моль·см): 506,44;

ІЧ (KBr) ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3429, 2965, 2879, 2753, 1625, 1458, 1383, 1250, 1040, 945, 879, 816, 739, 664.

Синтез біс-ацетонітрил-цис-тетрахлориди- $\mu$ -аспаргінатодиреній(III) хлориду цис-[Re<sub>2</sub>(Asp)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>·(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> (IV): 0,23 г (1,73 ммоль) аспарагінової кислоти розчиняли в ацетоні (20 мл) та перемішували за температури 60°C протягом години на магнітній мішалці. Потім доливали окремо розчинений в ацетонітрилі (10 мл) 0,39 г (0,35 ммоль) (NBu<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Re<sub>2</sub>Cl<sub>8</sub>. Отриману реакційну суміш перемішували в інертній атмосфері, зі зворотнім холодильником, протягом 20 годин за температури приблизно 75°C, додаючи по одній краплі дистильованої води кожні 4 години синтезу. У результаті забарвлення розчину змінювалось з синьо-зеленого на темно-синє. Отриману, після випаровування розчинників, речовину перекристалізовували у суміші етилацетату та ізопропілового спирту (3:1) для видалення надлишку амінокислоти. Вихід цільового продукту склав 67%.

UV-Vis (CH<sub>3</sub>CN) ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 16400;  $\epsilon$ , л/(моль·см): 375;

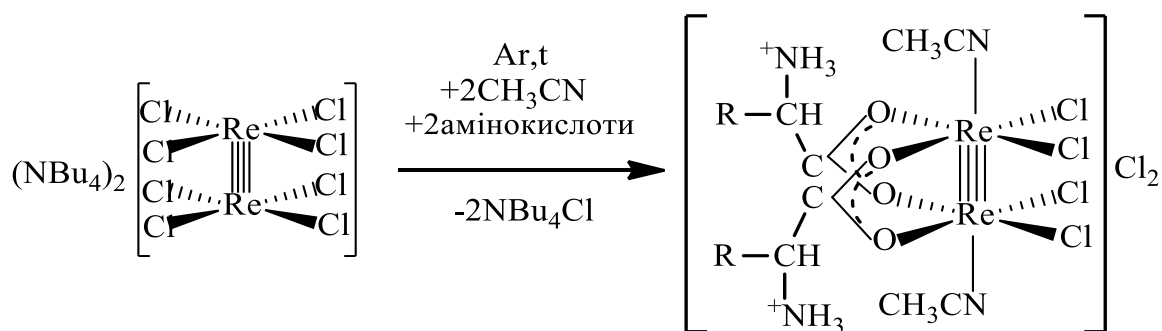
ІЧ (KBr) ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3413, 3242, 2962, 2875, 1744, 1643, 1462, 1383, 1226, 1152, 1033, 878, 739, 691, 627.

Синтез біс-ацетонітрил-цис-тетрахлороди- $\mu$ -глутамінатодиреній(III) хлориду цис-[Re<sub>2</sub>(Glu)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> (V) проводили аналогічно методиці одержання сполуки IV. Вихід цільового продукту склав 75%.

UV-Vis (CH<sub>3</sub>CN) ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 16400;  $\epsilon$ , л/(моль·см): 440;

ІЧ (KBr) ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3425, 2961, 2874, 1727, 1647, 1465, 1382, 1218, 1033, 883, 741, 625.

Сумарне рівняння синтезу одержання нових кластерних сполук цис-тетрагалогеноди- $\mu$ -амінокарбоксилатів диренію(III) з протеїногенними амінокислотами (Ile, Ser, Pro, Asp, Glu). можна зобразити рівнянням реакції, який має наступний вигляд (рівняння 3.1):



Рівняння реакції 3.1 – де R – залишок амінокислоти Ile, Ser, Pro, Asp, Glu

В ЕСП отриманих розчинах спостерігається характеристичний максимуми поглинання у видимій області спектру в діапазоні 15600-16700 см<sup>-1</sup>. Цей пік відповідає  $\delta \rightarrow \delta^*$ - електронному переходу почверного зв'язку Re-Re для сполук з цис-розташуванням двох містчково координуваних карбоксилатних груп у лігандному оточенні кластеру Re<sub>2</sub><sup>6+</sup> [96].

Аналізуючи ЕСП отриманих нами сполук (рис 3.1)(табл. 3.1) ми можемо констатувати схожість розташування і інтенсивності характеристичних смуг поглинання з відомими цис-тетрахлороди- $\mu$ -карбоксилатами диренію(III) [84], та синтезованими раніше амінокислотними комплексами диренію(III) цис-конфігурації [73,82], що є беззаперечним додатковим доказом отримання комплексних сполук цього структурного типу.

Таблиця 3.1 – ЕСП одержаних сполук (розчинник ацетонітрил)

№	Формула сполуки	$\nu$ , $\text{cm}^{-1}$	$\epsilon$ , л/(моль·см)
<b>I</b>	цис-[ $\text{Re}_2(\text{Ile})_2\text{Cl}_4 \cdot (\text{CH}_3\text{CN})_2$ ] $\text{Cl}_2$	16130	428
<b>II</b>	цис-[ $\text{Re}_2(\text{Ser})_2\text{Cl}_4 \cdot (\text{CH}_3\text{CN})_2$ ] $\text{Cl}_2$	16130	626,72
<b>III</b>	цис-[ $\text{Re}_2(\text{Pro})_2\text{Cl}_4 \cdot (\text{CH}_3\text{CN})_2$ ] $\text{Cl}_2$	16400	506,44
<b>IV</b>	цис-[ $\text{Re}_2(\text{Asp})_2\text{Cl}_4 \cdot (\text{CH}_3\text{CN})_2$ ] $\text{Cl}_2$	16400	375
<b>V</b>	цис-[ $\text{Re}_2(\text{Glu})_2\text{Cl}_4 \cdot (\text{CH}_3\text{CN})_2$ ] $\text{Cl}_2$	16400	440

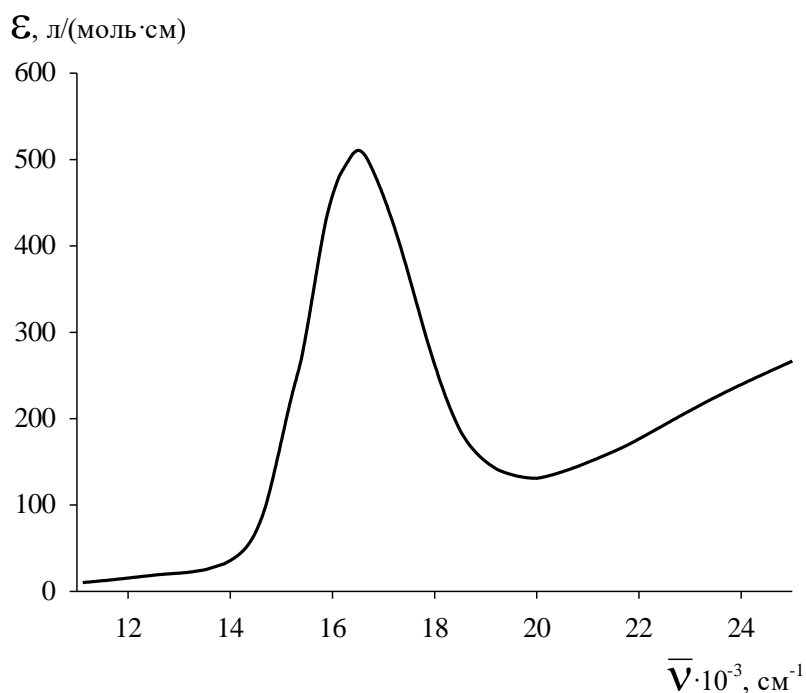


Рис. 3.1 – ЕСП сполуки III у ПС

Синтезовані сполуки **I**, **II** мають блакитне забарвлення, а речовини **III**, **IV** та **V** – темно-синє. Вони добре розчиняються в електронодонорних полярних органічних розчинниках, неорганічних кислотах ( $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  та ін.) і воді, не

розчиняються у неполярних органічних розчинниках, наприклад,  $\text{CCl}_4$ , циклогексан.

Друга смуга поглинання знаходиться в УФ-області у діапазоні 32200–29300  $\text{cm}^{-1}$  і відповідає електронному переходу з перенесенням заряду (ППЗ)  $L^{\pi}_{\text{Cl}} \rightarrow \text{Re}$ . Максимум поглинання у видимій області спектра може вказувати на цис-розташування двох місточково координованих карбоксилатних груп, що знаходяться у лігандному оточенні кластеру  $\text{Re}_2^{6+}$ , а позиція смуги поглинання в УФ-діапазоні – на наявність хлору в екваторіальних положеннях комплексної сполуки. В УФ-області ЕСП досліджуваних речовин I-V, на відміну від спектру вихідної сполуки -  $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$ , вдалося зафіксувати характеристичний перегин для цис-тетрахлороди- $\mu$ -карбоксилатів диренію(III) при  $\approx 29000 \text{ cm}^{-1}$ , який відповідає ППЗ  $L^{\pi}_{\text{Cl}} \rightarrow \text{Re}$  [89], що зображено на прикладі сполуки II (рис. 3.2).

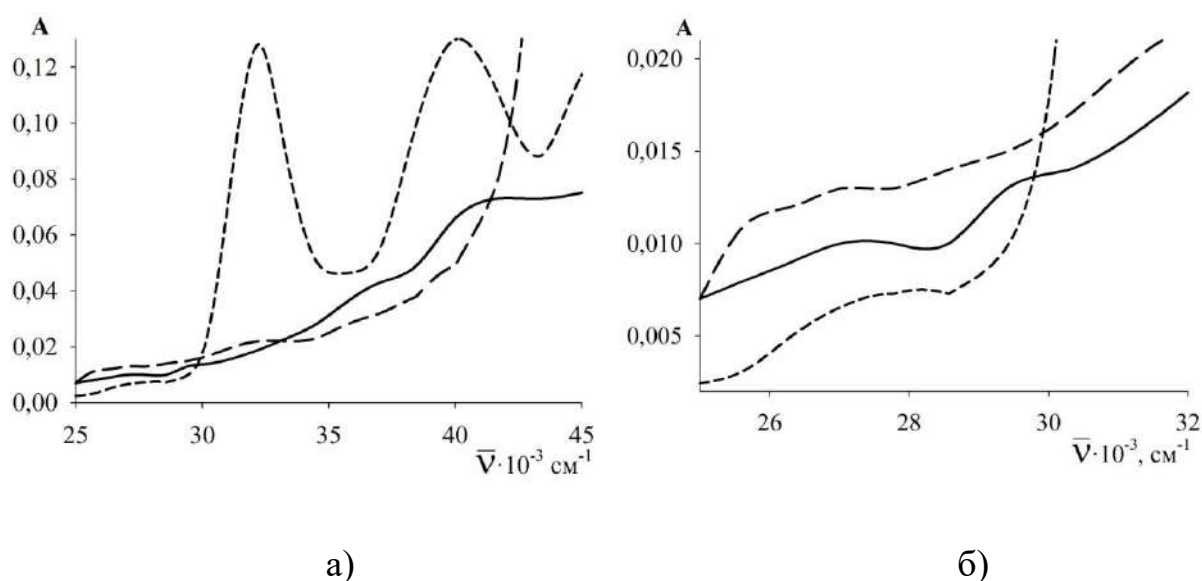


Рис. 3.2 – ЕСП УФ-області

а) - - - серин; - · - (NBu<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Re<sub>2</sub>Cl<sub>8</sub>; — цис-[Re<sub>2</sub>(Ser)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub> · (CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub>;

б) фрагмент УФ-спектру цих сполук

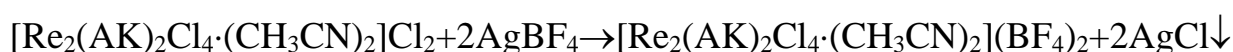
Для підтвердження складу одержаних комплексних сполук було проведено елементний аналіз на Re та Cl. Результати хімічного аналізу наведені у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 – Результати елементного аналізу сполук диренатів(III) з деякими амінокислотами

№	Молярна маса, г/моль	Re (%)		Cl (%)	
		Знайд.	Вирах.	Знайд.	Вирах.
<b>I</b>	929,57	39,72	40,06	22,39	22,88
<b>II</b>	877,41	42,03	42,45	23,82	24,24
<b>III</b>	897,49	40,78	41,50	22,23	23,70
<b>IV</b>	933,41	39,90	39,53	22,79	22,32
<b>V</b>	961,49	38,73	38,27	22,12	21,68

Одержані дані у результаті хімічного аналізу для синтезованих речовин **I-V** підтверджують утворення комплексних сполук із загальною формулою  $[\text{Re}_2(\text{AK})_2\text{Cl}_4 \cdot (\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{Cl}_2$ , де АК- це кислотний залишок (Ile, Ser, Pro, Asp, Glu), у складі якої, як ми бачимо міститься 6 атомів Cl. Згідно відомих нам вже даних кластер  $\text{Re}_2^{6+}$  має координаційне число, рівне десяти [85,90]. Отже, враховуючи наявність у внутрішній сфері двох залишків амінокислоти, координовані до почверного зв'язку Re–Re, а також двох молекул ацетонітрилу у внутрішній сфері, в аксіальному лігандному положенні, приєднання всіх шести атомів Cl у внутрішню сферу є неможливим. Тому ми зробили припущення, що чотири атома Cl знаходяться у внутрішній сфері комплексної сполуки, а два – у зовнішній.

Для підтвердження наявності зовнішньосферного хлору (двох іонів) ми провели взаємодію підкисленого тетрафтороборатною кислотою водного розчину цільових продуктів з розчином  $\text{AgBF}_4$ , за наведеною нижче реакцією (3.2), таким чином отримавши осаджений зовнішньосферний хлор у вигляді  $\text{AgCl}$ :



Рівняння реакції 3.2 – де АК – це кислотний залишок Ile, Ser, Pro, Asp, Glu.

За результатами хімічного аналізу осаду – визначили кількість зовнішньосферних Cl для синтезованих комплексних сполук **I-V**, результати представлені у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3 – Результати елементного аналізу на зовнішньосферних Cl:

№	Cl (%)	
	Знайд.	Вирах.
<b>I</b>	7,18	7,63
<b>II</b>	7,67	8,08
<b>III</b>	7,42	7,09
<b>IV</b>	7,11	7,38
<b>V</b>	7,37	7,60

Одним з надійних методів підтвердження будови нових кластерних сполук є ІЧ-спектронетрія. Для одержаних сполук **I-V** були записані ІЧ-спектри у таблетках KBr. Отримані експериментальні дані (основні смуги коливання) сформовані у таблицю 3.4.

Таблиця 3.4 – Хвильові числа ( $\text{cm}^{-1}$ ) та приналежність деяких смуг коливання в ІЧ-спектрах цис-тетрахлориди- $\mu$ -амінокарбоксилатодиреній(III) хлоридів

№	$\nu_s(\text{COO}^-)$	$\delta(\text{NH}_3^+)$	$\nu(\text{NH}_3^+)$	$\nu(\text{CH})$	Додаткові групи
<b>I</b>	1463	1546	3230	2969	
<b>II</b>	1466	1618	3100	2962	3450- $\nu(\text{OH})$
<b>III</b>	1458	1625	3429	2965	
<b>IV</b>	1462	1643	3413	2962	1744 - COOH
<b>V</b>	1465	1647	3425	2961	1727- COOH

Спільними рисами у **I-III** є відсутність дуже інтенсивної смуги в області  $1750-1700\text{ cm}^{-1}$ , характерної для некоординованої CO-групи [100] але присутня у спектрах сполук **IV-V** (рис. 3.3), бо Asp і Glu містять у своєму складі по дві карбоксильні групи, одна з яких не приймає участі у координації до біядерного фрагменту диренію(III). Через майже однакову будову лігандів Asp і Glu спектральні картини одержаних речовин **IV** та **V** дуже схожі. Спільною для всіх речовин **I-V** стала наявність слабо розщепленої смуги в області  $1466-1458\text{ cm}^{-1}$ , яку відносять до  $\nu_s(\text{CO})$  і говорить про те, що карбоксилатна група є координованою і є доказом місточкової координації цієї групи до біядерного фрагменту  $\text{Re}_2^{6+}$ .

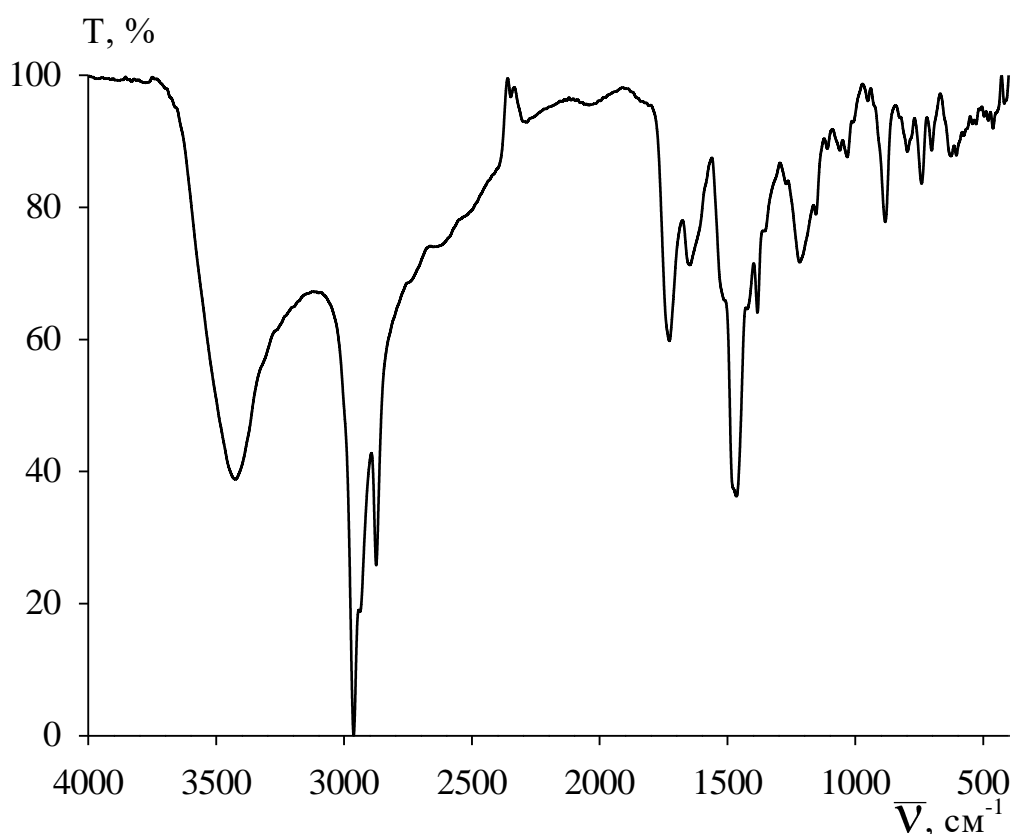


Рис. 3.3 – ІЧ-спектр комплексної сполуки **V** у KBr

Для сполук **I, II, IV** та **V**, до складу яких входить аміногрупа, розташована біля атома  $\alpha\text{-C}$ , наявність смуг валентних коливань  $\nu(\text{NH}_3^+)$  і деформаційних

коливань  $\delta(\text{NH}_3^+)$  у діапазонах  $3100\text{-}3400\text{ см}^{-1}$  та  $1500\text{-}1600\text{ см}^{-1}$ , відповідно, вказують на її протонування.

Аналіз ІЧ-спектрів для **III** (рис. 3.4) показав наявність смуг валентних  $\nu(\text{NH}^{2+})$  і деформаційних коливань  $\delta(\text{NH}^{2+})$  у діапазонах  $3429\text{ см}^{-1}$  та  $1625\text{ см}^{-1}$ , відповідно, вказують на протонування іміногрупи, розташованої біля атома  $\alpha\text{-C}$ . Також у спектрах сполук проявляються коливання  $\nu(\text{CH})$  у  $\text{CH}_3$ -групах аксіального ліганду і  $\nu(\text{CH})$  для аліфатичного ланцюжка, що є доказом про цілісність амінокислоти після її приєднання до кластерного фрагменту  $\text{Re}_2^{6+}$  [100].

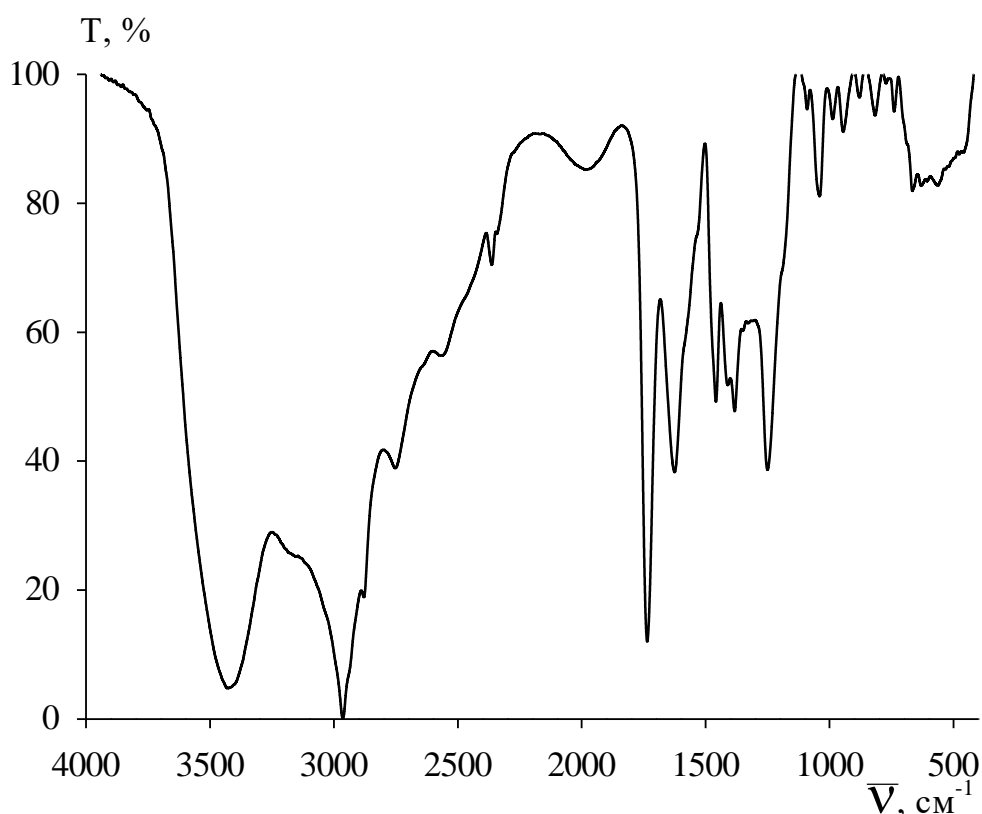


Рис. 3. 4 – ІЧ-спектр комплексної сполуки **III** у KBr

У спектрах проявляються коливання  $\nu(\text{CH})$  у  $\text{CH}_3$ -групах аксіального ліганду і  $\nu(\text{CH})$  для аліфатичного ланцюжка, що свідчить про цілісність протеїногенної амінокислоти після її координації до кластерного фрагменту  $\text{Re}_2^{6+}$  [100].

Такі дані ІЧ-спектрів відповідають попереднім результатам для інших, синтезованих амінокарбоксилатів диренію(III) [73,82].

Як і передбачалось, координація іонів металів до амінокислот відбувається через бідентантно-місточкову карбоксильну групу, при цьому атом нітрогену не вступає в координаційну взаємодію, а аміногрупа в такому випадку, зазвичай, протонується ( $\text{NH}^{3+}$ ). Можливість структурно скоординуватися двома карбоксильними групами Asp і Glu до диренію(III), з точки зору просторового розташування та враховуючи довжини зв'язків, дуже мало ймовірна, що підтверджується даними ІЧ-спектрів. Отже, постає питання через яку саме з карбоксильних груп відбувається координація дикарбонових амінокислот до ренієвого кластеру. Це питання розглянемо в наступному розділі.

### **3.2 Встановлення координації дикарбонових амінокислот $\alpha$ -карбоксильною групою до кластеру ренію(III) фенілізотіоціанатом**

При взаємодії диренію(III) з L-моноамінодикарбоновими кислотами такими як Asp та Glu, координація до ренієвого кластеру відбувається через одну з карбоксильних груп. На це вказують дані ІЧ-спектрів IV та V де присутня дуже інтенсивна смуга в області  $1750\text{-}1700\text{ см}^{-1}$ , характерна для некоординованої CO-групи [100] та слабо розщеплена смуга в області  $1420\text{-}1480\text{ см}^{-1}$ , яку відносять до  $\nu_s(\text{CO})$  координованої карбоксилатної групи. Припустимо, що координація відбувається саме через карбоксилатну групу, що знаходиться у  $\alpha$ -положенні, але це припущення не було до цього доведено експериментально.

Це питання було вирішено за допомогою реагенту фенілізотіоціанату (ФІТЦ). Спочатку необхідно було одержати фенілтіогідантоїнові (ФТГ) похідні Asp і Glu, заблокувавши їх вільну  $\alpha$ -карбоксильну групу фенілізотіоціанатом, і з'ясувати чи відбудеться координація амінокислотного ліганду до кластеру ренію, через вільну карбоксилатну групу, що знаходиться у бічному ланцюзі L-моноамінодикарбоновими кислот. Для чого було вирішено провести, за попередньою методикою отримання цис-тетрахлоро-ди- $\mu$ -карбоксилатів з  $\alpha$ -амінокислотами, паралельні синтези за однакових умов диренію(III) з ФТГ-

амінокислотами та амінокислотами у якості лігандів, для порівняння і доказу спільних умов проведення синтезу.

Похідне ізотіоціанової кислоти ФІТЦ (фенілізотіоціанат) – це реагент, який використовується для визначення N-кінцевої амінокислоти в пептиді. Він здатний реагувати за механізмом реакції нуклеофільного приєднання з  $\alpha$ -амінокислотами та  $\alpha$ -карбоксильною групою вільних амінокислот. У результаті взаємодії з N-кінцевою амінокислотою поліпептиду утворюється фенілтіогідантоїнове похідне, в якому дестабілізований зв'язок між  $\alpha$ -карбоксильною групою N-кінцевої амінокислоти в пептиді (рис 3.5). Цей зв'язок вибірково гідролізується без пошкодження інших пептидних зв'язків. Після реакції виділяють комплекс ФІТЦ з N-кінцевою амінокислотою і ідентифікують його хроматографічним методом. Далі цей процес повторюють з укороченим пептидом. Таким чином отримують послідовність амінокислот в пептиді [91-93].

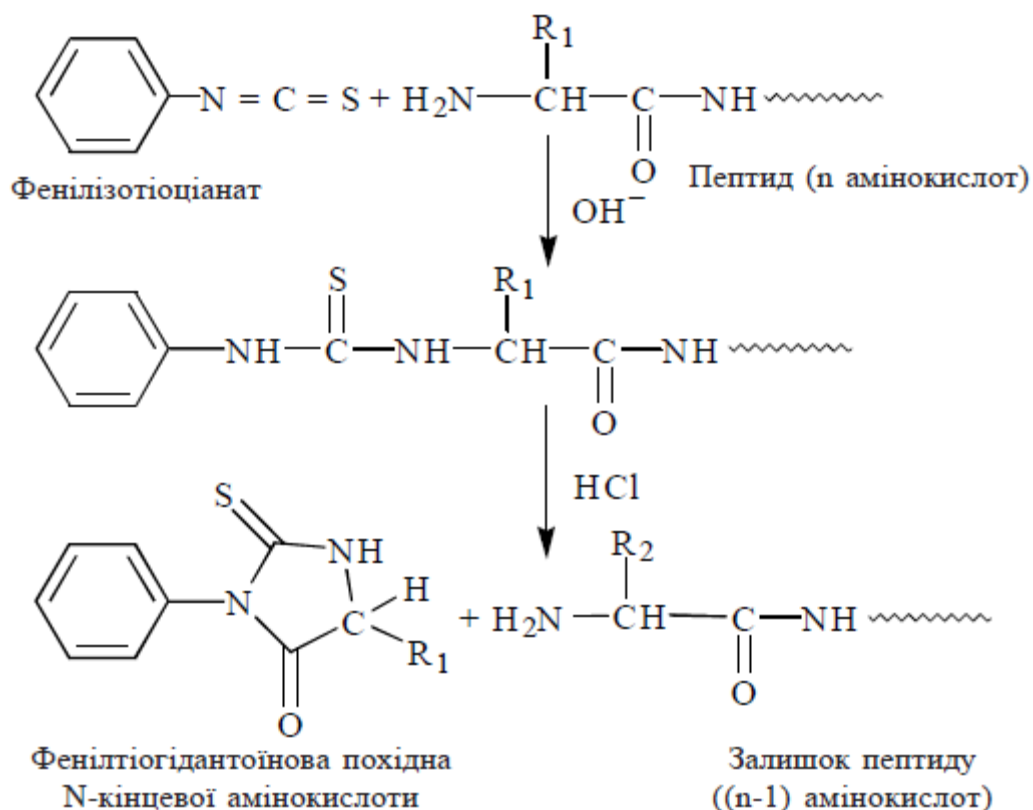


Рис. 3.5 – Рівняння реакції ФІТЦ з пептидом для визначення послідовності амінокислотних залишків

Фенілтіогідантоїни Glu та Asp отримували за оригінальною методикою Едмана [91-93].

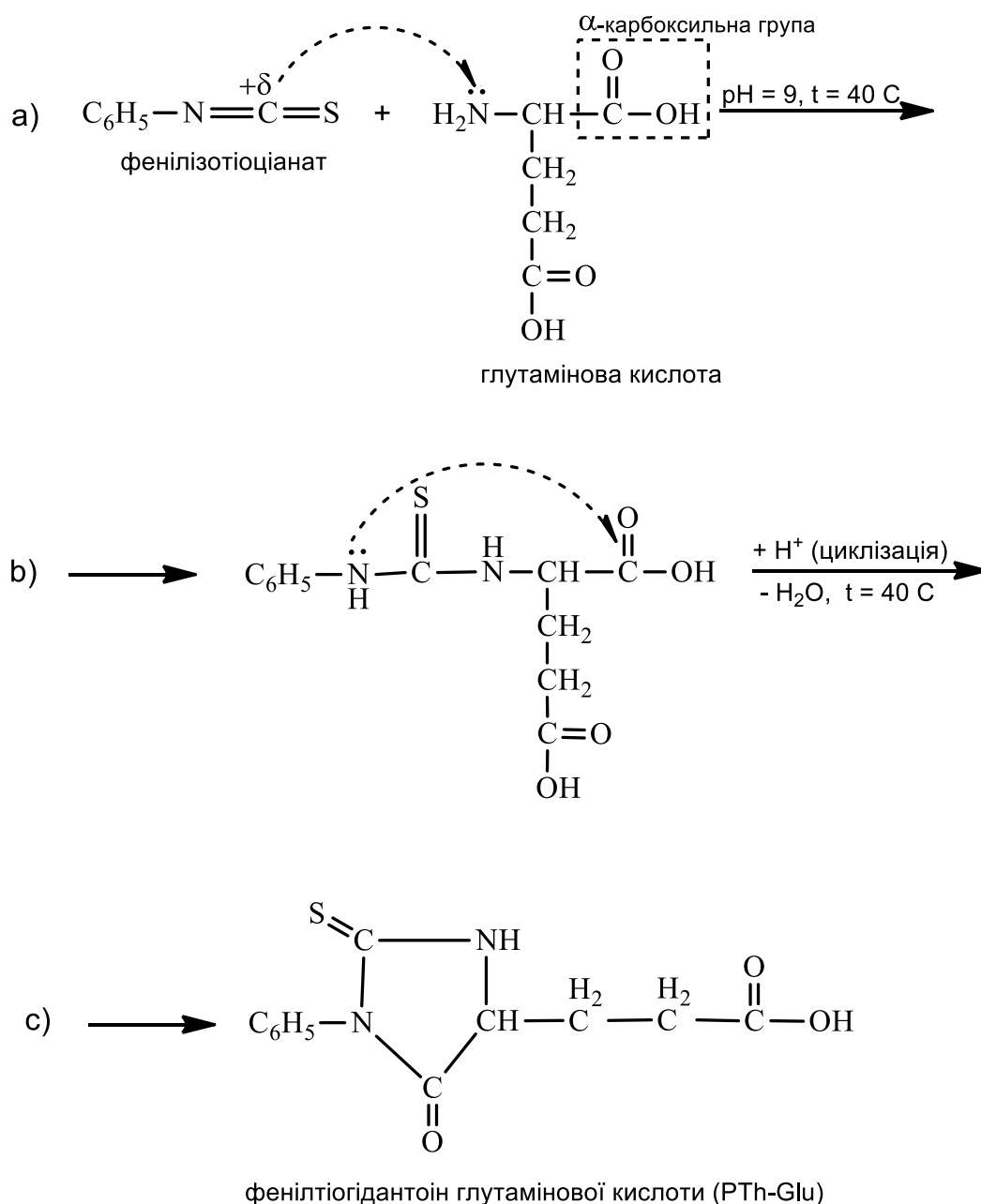


Рис. 3.6. – Рівняння реакції отримання ФТГ-Glu кислоти:

- a) приєднання ФІТЦ з аміногрупою α-амінокислоти;
- b) утворення фенілтіокарбамоїл-похідного Glu (ФТК-Glu);
- c) циклізація та утворення фенілтіогідантоїну Glu (ФТГ-Glu)

За методикою наважку 0,5 г амінокислоти (Asp і Glu) розчиняли в 25 мл у суміші розчинників води та піридину (1:1) у колбі з широкою горловиною та притертою пробкою (рис.3.6,a) 1 Н натрій гідроксидом доводили рН до 9,0, ставили розчин на мішалку при 40°C і додавали при перемішуванні 1,2 мл фенілізотіоціанату(рис.3.6,b).

На протязі реакції (~30 хв.), підтримували рН близько 9,0. Далі реакційну суміш екстрагували бензолом (25 мл) для видалення реагенту та піридину. Реакцію вважали закінченою, коли завершилось споживання луку. За допомогою ділильної воронки розділили фази.

Осаджали ФТК-амінокислоти додаючи невеликий надлишок 1 Н соляної кислоти. ФТК-амінокислоти відфільтровували та нагрівали із 30 мл 1 Н соляною кислотою при 40°C на протязі 2 годин. При охолодженні викристалізовувалися ФТГ-похідні із маточного розчину, для пришвидшення реакції поміщали колбу з розчином у холодильник.

На першому етапі (рис 3.6,a) при взаємодії L-моноамінодикарбонових кислот з ФІТЦ утворюються похідні 3-феніл-2-тіогідантоїну. Спочатку в присутності луку відбувається приєднання ФІТЦ з аміногрупою  $\alpha$ -амінокислот з утворенням фенілтіокарбамоїл-похідного (рис. 3.6,b), а потім при нагріванні продукту приєднання в присутності мінеральної кислоти відбувається циклізація з утворенням похідного ФТГ-Glu або ФТГ-Asp (рис. 3.6,c).

Спираючись на відомі літературні дані про ФТГ амінокислот [86,87,88], ми проаналізували отримані нами ФТГ-похідні Glu та Asp кислоти за допомогою ІЧ-спектрів та спектрів УФ-області, що підтвердили одержання цих сполук. Так у спектрах УФ-області (рис. 3.7) були зафіксовані піки при  $38160\text{cm}^{-1}$  ( $\approx 265\text{ nm}$ ) є характеристичними для ФТГ-Asp та ФТГ-Glu.

За попередньо відпрацьованою методикою отримання цис-тетрахлоро-ди- $\mu$ -карбоксилатів з  $\alpha$ -амінокислотами, паралельно провели чотири синтези з дотриманням однакових умов. Синтези диренію(III) з амінокислотами Asp та Glu проводили за стандартною методикою без її змін, синтези диренію(III) з ФТГ-

амінокислотами проводили враховуючи відмінні властивості ФТГ-похідних амінокислот, методика мала незначні зміни.

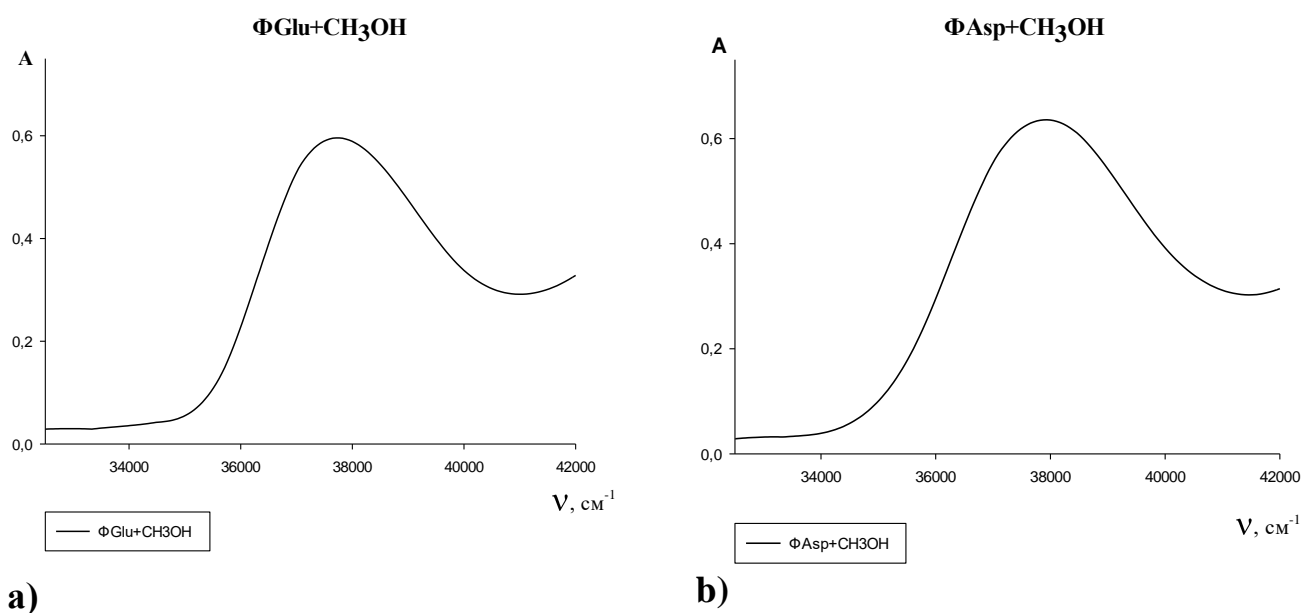


Рис. 3.7 – Спектри УФ-області а) ФТГ-Glu та б) ФТГ-Asp у метанолі

Спочатку наважку 0,231 г (0,876 ммоль) ФТГ-амінокислоти розчиняли в ацетоні (20 мл) та доливали окремо розчинений в ацетонітрилі (10 мл) 0,2 г (0,175 ммоль)  $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$ . Отриману реакційну суміш (**ΦGluRe1**, **ΦAspRe1**) перемішували в інертній атмосфері, зі зворотнім холодильником, протягом 25 годин за температури приблизно  $75^\circ\text{C}$ , та на відміну від синтезу **IV** та **V** – воду на протязі синтезу у реакційну суміш не додавали, так як ФТГ-похідні амінокислот повністю розчиняються в ацетоні.

У ході експерименту, за кінцевими результатами даних ЕСП (рис. 3.8) було встановлено, що в реакційних розчинах **IV** та **V**, спостерігається максимум поглинання у видимій області в діапазоні  $16130\text{ cm}^{-1}$ , що відповідає  $\delta \rightarrow \delta^*$ -електронному переходу почверного зв'язку Re-Re для сполук з цис-розташуванням двох місточково координованих карбоксилатних груп у лігандному оточенні кластеру  $\text{Re}_2^{6+}$ . У той час як у реакційних сумішах **ΦGluRe1** та **ΦAspRe1** координація фенілтіогідантоїнів амінокислот до біядерного кластерного фрагменту ренію(III) не відбувається. На що вказує наявність піку

вихідної сполуки  $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$  при  $14200\text{ cm}^{-1}$  у видимій області спектру характеристичний для кластеру  $\text{Re}_2^{6+}$ .

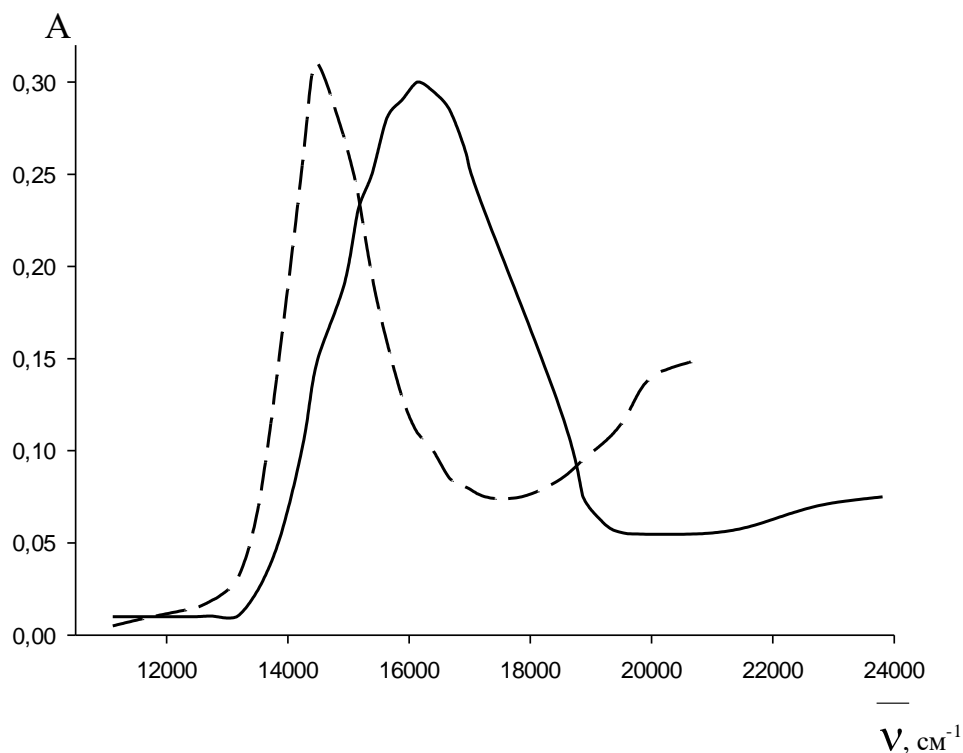


Рис. 3.8 – ЕСП реакційного розчину (—) **V** та (---) **ΦGluRe1** у ацетонітрилі через 25 годин

Також була досліджена УФ-область реакційних сумішей **ΦGluRe1** та **ΦAspRe1**, на яких ми спостерігаємо лише максимуми на 265 нм, що відповідають пікам вихідних сполук ФТГ-Glu та ФТГ-Asp (рис 3.9).

Отже з отриманих даних досліджуваних розчинів **ΦAspRe1** та **ΦGluRe1** ми бачимо, що вільна карбоксильна група, що знаходиться у бічному ланцюзі амінокислот не координується до ренієвого кластеру. Експериментальні дані вказують на те, що координація диренію(III) з L-моноамінодикарбоновими кислотами, такими як Asp та Glu, відбувається лише через карбоксильну групу у  $\alpha$ -положенні.

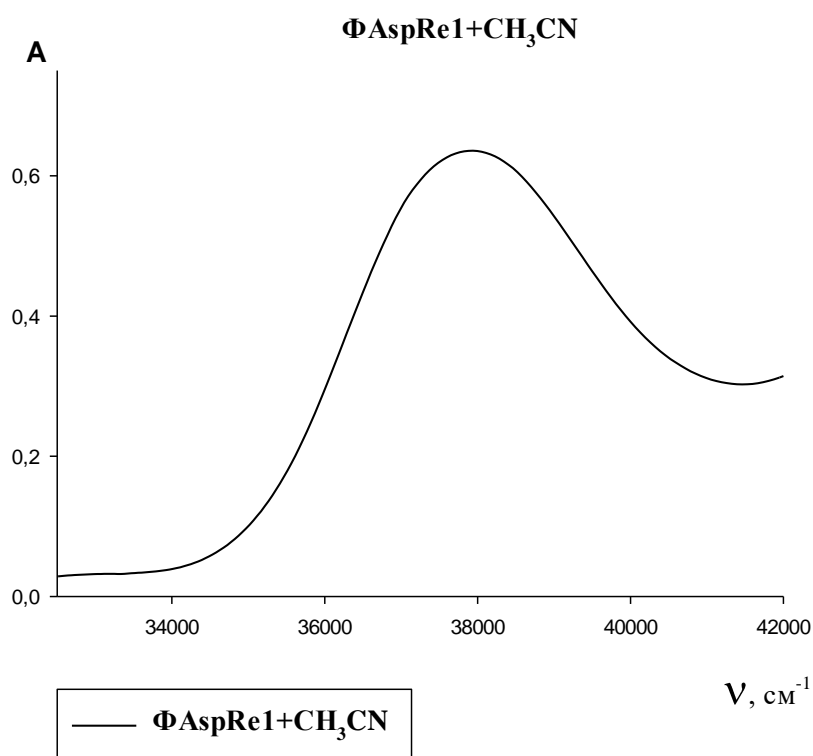


Рис. 3.9 – Спектр УФ-області реакційної суміші **ΦAspRe1** у ацетонітрилі через 25 годин

### 3.3 Вивчення стійкості цис-тетрахлороди-μ-амінокарбоксилатів диренію(III) у фізіологічному розчині

Вивчення поведінки галогенокарбоксилатів диренію(III) у водних розчинах дозволяє розширити уявлення про стійкість таких сполук у фізіологічних умовах.

Синтезовані нами комплексні сполуки **I-V** добре розчинні у водних розчинах, на відміну від багатьох інших карбоксилатів диренію(III), які через низьку розчинність або нестабільність у водних розчинах застосовують для біологічних досліджень в інкапсульованій формі [94].

Комплексні сполуки **I-V** розчиняли у фізіологічному розчині. Досліди проводили за постійної температури (20°C). Зміну максимуму поглинання фіксували за допомогою ЕСП. Спільною рисою гідролізу речовин **I-V** є поступове зменшенням інтенсивності характеристичного максимуму поглинання, який відповідає  $\delta \rightarrow \delta^*$ -електронному переходу почверного зв'язку Re-Re цього структурного типу [73,89], без зміни його розташування.

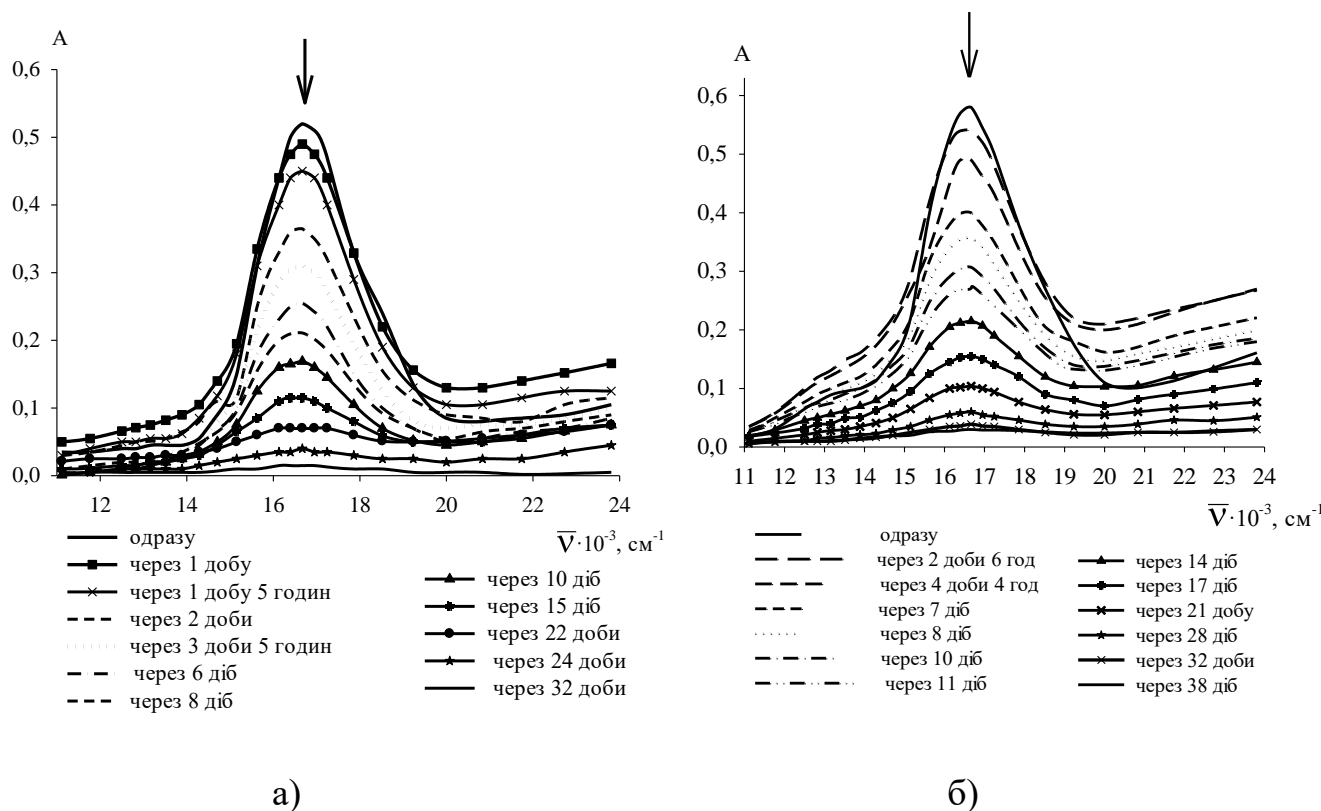


Рис. 3.10 – ЕСП синтезованих сполук у фізіологічному розчині у часі:  
 а) **VI** ( $C_M^0 = 11,78 \cdot 10^{-4}$  моль/л); б) **V** ( $C_M^0 = 11,44 \cdot 10^{-4}$  моль/л)

Наважку комплексної речовини **IV** (маса 0,01 г) розчиняли у фізіологічному розчині (об'єм 10 мл) з рН=5,54. Одразу після розчинення, спостерігали темно-синє забарвлення розчину. З часом розчин втрачає насиченість кольору і стає спочатку світло-блакитним, а потім майже прозорим. На ЕСП розчину фіксували поступове зниження оптичної густини характеристичного максимуму поглинання (рис. 3.10,а). Схожою за органолептичними і картиною ЕСП проявила себе і комплексна сполука **V** (рис. 3.10,б).

Під час дослідження сполуки **I**, одразу після розчинення спостерігали, на протязі години, зміну кольору розчину з синьо-фіолетового кольору на блакитно-зелений. За декілька діб розчин втратив насиченість кольору і став спочатку світло-блакитним, а потім майже прозорим.

При розчиненні досліджених комплексних сполук **II** та **III** (рис. 3.11) у фізіологічному розчині (яскраво-блакитний колір) інтенсивність забарвлення

поступово зменшувалась з часом, що підтверджує зменшення інтенсивності характерної смуги поглинання у ЕСП.

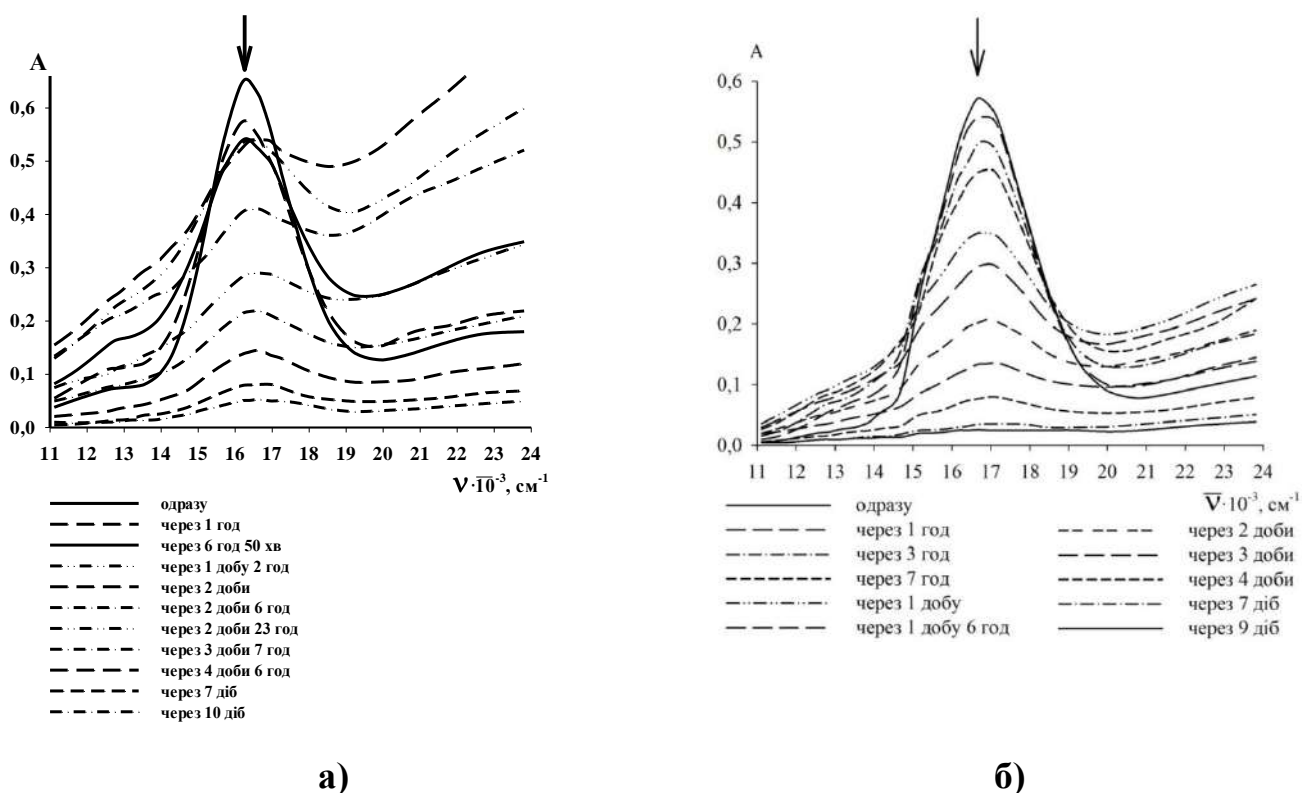


Рис. 3.11 – ЕСП синтезованих сполук у фізіологічному розчині у часі:

а) II ( $C_M^0 = 2,06 \cdot 10^{-3}$  моль/л); б) III ( $C_M^0 = 2,99 \cdot 10^{-3}$  моль/л)

Дослідження речовин I-V проводили також за допомогою рН-метрії (таблиця 3.5), що показало збільшення кислотності розчину (зменшення рН) з часом, що вказує на збільшення концентрації іонів  $H^+$  у розчині, що, як було описано раніше [95], відбувається у результаті заміни лабільних хлоридних лігандів комплексної сполуки на  $OH^-$ -групи шляхом приєднання води із подальшим її депротонуванням. Як стверджувалося раніше [146], заміщення хлоридних лігандів на  $OH^-$  групи або молекули води – не призводить до руйнування почверного зв'язку Re–Re.

Як видно зі схеми (рис. 3.12), далі відбувається відщеплення від двох гідроксильних груп однієї молекули води, після чого атоми оксигену, утворюючи містки між атомами ренію ( $Re-O-Re$ ), призводять до руйнування почверного зв'язку Re-Re. Отже саме під дією кисню утворюються сполуки Re(IV) [95].

Таблиця 3.5 – Дослідження рН під час гідролізу, на прикладі комплексної сполуки **IV**

рН	$\tau(c_{1/2})$
2,32	38 діб
3,31	20 діб
4,11	11 доба
4,46	4 доби 11 годин
5,52	3 години
5,54	2 хвилини

Гідроліз для сполук **I-V** вважався закінченим, коли на спектральних картинах спостерігали практично повне зникнення максимумів поглинання при  $16130-16400 \text{ см}^{-1}$  та знебарвлення їх розчинів.

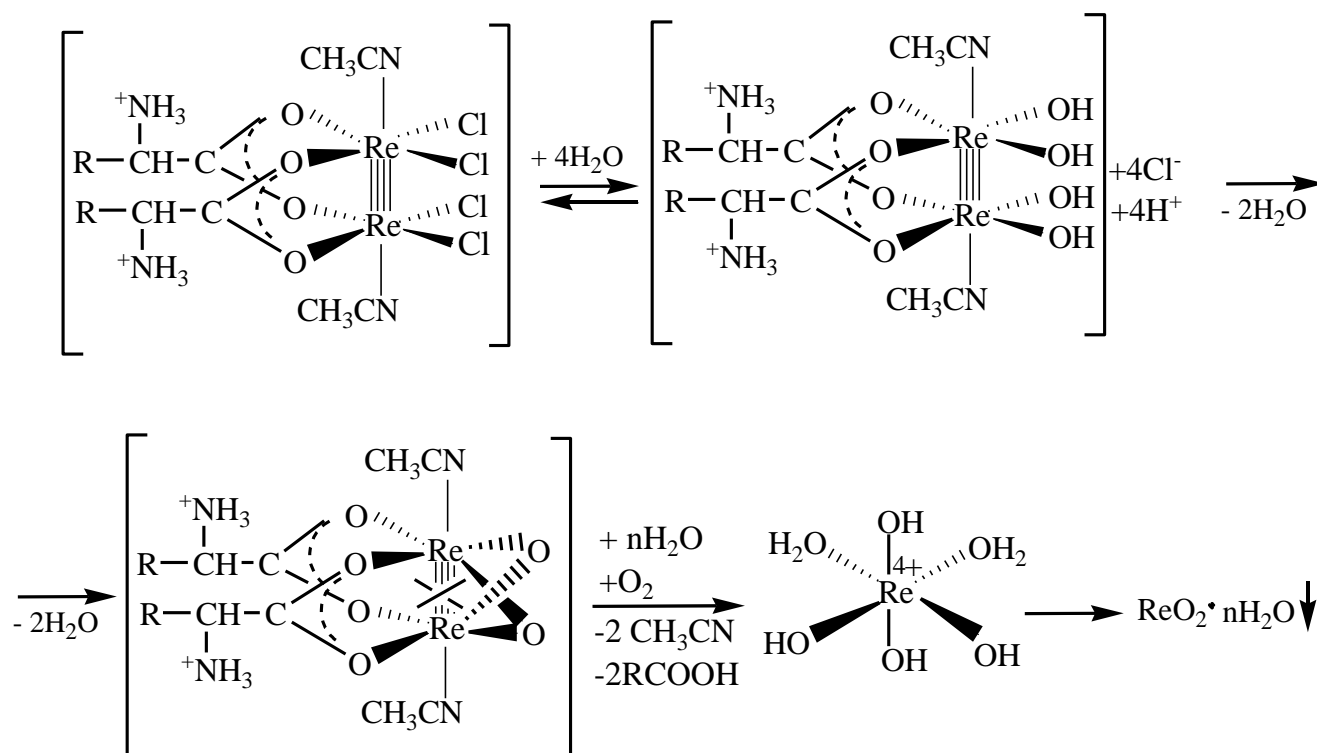


Рис. 3.12 – Загальна схема маршруту проходження гідролізу комплексних сполук диренію(III) з амінокислотами

В результаті поступового руйнування комплексних сполук утворюється темно-коричневий осад наприкінці експерименту, а саме найбільш стійка форма для ренію – гідратований оксид ренію(IV) –  $\text{ReO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  [97].

На рис. 3.13 наведені дані про тривалість гідролізу та період напівперетворення  $\tau_{1/2}$  для досліджених сполук **I-V**.

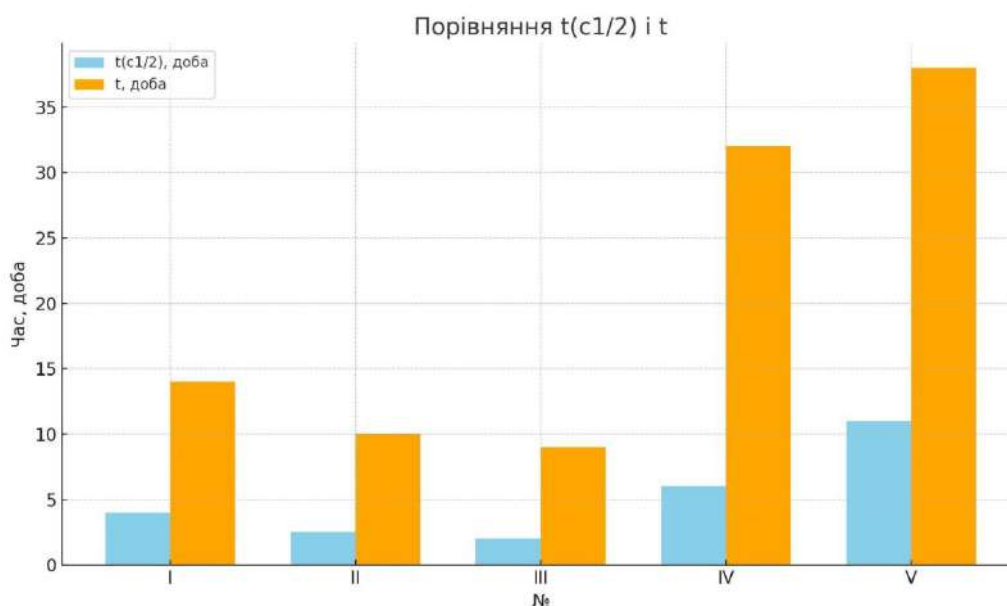


Рис. 3.13 – Приблизна тривалість гідролізу ( $\tau$ ) та  $\tau(c_{1/2})$  для синтезованих сполук **I-V**. Блакитні стовпці –  $\tau(c_{1/2})$ , а помаранчеві –  $\tau$

З наведених даних видно, що найдовше процес гідролізу проходив у сполуці **V** протягом 38 діб, а найшвидше – для сполуки **III** за 9 діб.

З одержаних результатів було виявлено, що екваторіальний ліганд впливає на стійкість синтезованої сполуки, а саме, більш стійкими є сполуки з Asp та Glu, що може бути пов'язано з наявністю додаткової некоординованої карбоксилатної групи. Сполука **V** стійкіша за сполуку **IV**, через подовжений карбоновий ланцюжок у Glu. Така закономірність також спостерігається для більшості цис-тетрахлороди- $\mu$ -алкілкарбоксилатів диренію(III) [95]. Досить стійкою виявилася комплексна сполука диренію(III) **I** з ізолейцином, що може бути пов'язано з його гідрофобністю. Речовина **II** з серином, який містить OH-групу та є гідрофільним, виявила не тривалу стійкість до води. З досліджуваних сполук **I-V** найменшу

стійкість проявила речовина **III** із залишком гетероциклічної амінокислоти проліну, у якої атом азоту входить у складі вторинного, а не первинного, аміну та має гідрофобні властивості.

Вивчення поведінки галогенокарбоксилатів диренію(III) **I-V** у водних розчинах дозволило розширити уявлення про стійкість таких сполук у фізіологічних умовах. Загалом, було встановлено, що ці речовини виявляють високу стабільність у водних (фізіологічних) розчинах, а отже в подальшому вони можуть використовуватися у біологічних дослідженнях.

### 3.4 Висновки до розділу

У розділі наведені вдосконалені методики синтезу ренію у нижчих ступенях окиснення з амінокислотами. Завдяки оптимізації методик вдалося отримувати комплексні сполуки диренію(III) цис-конфігурації з амінокислотами з вищим виходом і більшою чистотою продукту. Цього вдалося досягнути завдяки збільшенню розчинності ліганду та вдосконаленій методиці очистки цільового продукту від залишків непрореагованих амінокислот і вихідної сполуки  $(\text{NBu}_4)_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$ .

За вдосконаленими методиками, вперше були синтезовані і виділені в індивідуальному вигляді нові комплексні сполуки цис- $[\text{Re}_2(\text{AK})_2\text{Cl}_4 \cdot (\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{Cl}_2$ , де АК- це амінокислоти ізолейцин (Ile), серин (Ser), пролін (Pro), аспарагінова (Asp) або глутамінова кислоти (Glu) [139,143,144].

Будова та склад одержаних речовин були доведені за допомогою елементного аналізу, ІЧ- та електронної абсорбційної спектроскопії у видимій та УФ-області.

Вперше був запропонований механізм координації ренієвого кластера до L-моноамінодикарбонових кислот, таких як Asp і Glu, та експериментально, за допомогою фенілізотіоціанату, доведено цю гіпотезу. Встановили, що координація біядерного ренієвого кластеру до дикарбонових амінокислот

неможлива через карбоксильну групу, що розташована в їх бічному ланцюзі, а відбувається лише через карбоксильну групу у  $\alpha$ -положенні цих амінокислот.

У розділі описано дослідження стійкості синтезованих сполук **I-V** у водних розчинах [139,144]. Визначений період напівперетворення для одержаних цис-тетрахлориди- $\mu$ -амінокарбоксилатів диренію(III) та було виявлено, що екваторіальний ліганд прямо впливає на стійкість синтезованої сполуки. Найбільш стійкими у фізіологічному розчині виявилися сполуки з **IV** та **V**, які мають у своєму складі додаткову некоординовану карбоксильну групу.

Представлені результати дозволяють прогнозувати стабільність **I-V** при їх застосуванні як біологічно-активних речовин та реагентів для синтезу нових комплексних сполук.

## РОЗДІЛ 4

### СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ КООРДИНАЦІЙНИХ СПОЛУК Re(III) З ДИПЕПТИДАМИ ГЛІЦИЛОВОГО РЯДУ

Останнім часом були досліджені та охарактеризовані велика кількість нових металовмісних пептидних комплексів. Передумовою цих досліджень стало розповсюджене застосування комплексів платини(II/IV) і паладію(II) з пептидними лігандами у хіміотерапії раку [106]. Однією з особливостей комплексних сполук диренію(III) є унікальний почверний зв'язок, що разом із різноманітністю будови та можливістю реалізувати координаційне число 10, зумовлює широкий спектр біологічної активності, більшості структурних типів, а саме цис- та тетра-конфігурації [77]. Зміною біоліганду можна впливати на розподіл та дію комплексної сполуки у певних частинах організму. Через свій невеликий розмір пептиди, як правило, демонструють швидку фармакокінетику і здатність дуже ефективно проникати у пухлини [101]. Враховуючи ці фізіологічні властивості дипептидів та встановлений раніше механізм біологічної активності кластеру ренію(III) [77] можна спрогнозувати їх синергічну дію. Саме тому, низькомолекулярні пептиди та їх координаційні сполуки з металами є перспективними речовинами для створення на їх основі високоефективних та нетоксичних лікарських препаратів.

Під час вивчення констант дисоціації функціональних груп [102] було встановлено, що чим нижча константа дисоціації, тим раніше електрондонорний атом утворює зв'язки метал-ліганд. Отже, координаційна можливість приєднання ліганду до металу змінюється у наступному порядку: карбоксильна група, аміногрупа та пептидний нітроген. При більш високих значеннях рН, коли група NH<sub>2</sub> депротонувана, дипептид може скоординуватися через атом нітрогену аміногрупи. Але за високих значеннях рН (>7) не стабільним є кластерний фрагмент Re<sub>2</sub><sup>6+</sup> [95]. Тому були обрані умови де, при середніх значеннях рН(5,8-7,9), дипептиди утворюють з кластером диренію(III) стійкий зв'язок, через карбоксильну групу.

Попередньо нами вже була встановлена можливість місточкової координації амінокислотних лігандів, через карбоксильну групу, до біядерного фрагменту  $Re_2^{6+}$  [34]. Враховуючи більш складну будову і фізико-хімічні властивості дипептидів, зокрема гліцил-лейцину та гліцил-фенілаланіну, які були використані у якості лігандів, методики були модифіковані. Насамперед, щоб запобігти руйнуванню амідного зв'язку і як наслідок пептидів на окремі амінокислоти. Для цього були змінені умови синтезу: температура ( $\approx 20^\circ C$ ) та більш обережне перемішування реакційної суміші на лабораторному шейкері замість механічного перемішування на магнітній мішалці. Для того, щоб уникнути взаємодії вихідної сполуки  $(NBu_4)_2Re_2Cl_8$  з розчинником, його взаємодію з дипептидами гліцилового ряду, а саме гліцил-лейцином та гліцил-фенілаланіном проводили у ацетонітрілі, на відміну від відомих методик де використовували метанол [74]. Оскільки експериментально було встановлено, що використання інертного газу не впливає на проходження реакції та на кількісний відсоток виходу продукту, то було прийнято рішення не використовувати інертний газ як зазначено в методиці. Реакційну суміш перемішували 16 діб при 250 об./хв..

#### **4.1 Синтез, будова та властивості транс-тетрахлороди- $\mu$ -карбоксилатів диренію(III) з дипептидами**

Синтез сполуки диренію(III) з дипептидом гліцил-лейцином (VI) реалізується наступним чином: у плоскодонну колбу вносили 0,088 г (0,467 ммоль) Gly-Leu, який розчиняли в ацетонітрілі (20 мл) протягом 14 годин, перемішуючи на шейкері при 140 об/хв. Потім доливали окремо розчинений в ацетонітрілі (10 мл) 0,106 г (0,093 ммоль)  $(NBu_4)_2Re_2Cl_8$ . Суміш, що одержали, перемішували на шейкері із швидкістю 250 об/хв. протягом 16 діб, температура  $\approx 20^\circ C$ . Отриману, після випаровування розчинників, речовину перекристалізовували з ізопропілового спирту для видалення непрореагованих

вихідних сполук, потім висушували під вакуумом. Вихід цільового продукту склав 57%.

UV-Vis (CH<sub>3</sub>CN) ( $\nu$ , см-1): 12500, 16129;

ІЧ (KBr) ( $\nu$ , см-1): 3148, 3050, 2962, 2874, 1684, 1614, 1486, 1270, 918, 760.

Взаємодію (NBu<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Re<sub>2</sub>Cl<sub>8</sub> з дипептидом гліцил-фенілаланіном (**VII**) проводили аналогічно синтезу сполуки **VI**. Вихід цільового продукту склав 54%.

UV-Vis (CH<sub>3</sub>CN) ( $\nu$ , см-1): 12500, 16129;

ІЧ (KBr) ( $\nu$ , см-1): 3359, 3200, 3059, 2961, 2616, 1683, 1557, 1485, 1456, 1382, 1264, 1215, 1107, 927, 703, 632, 517.

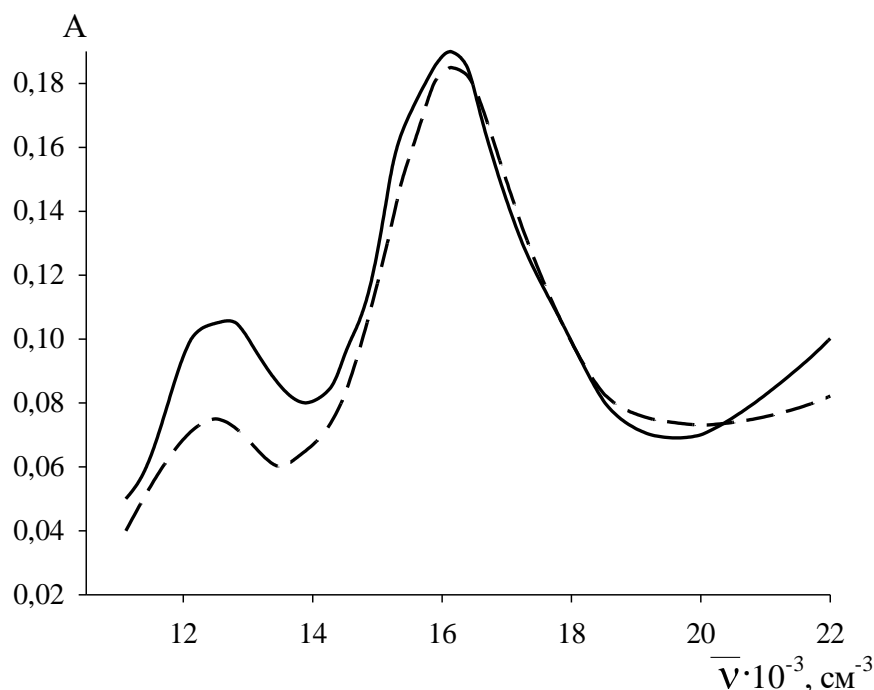


Рис. 4.1 – ЕСП розчинів в ацетонітрилі сполуки **VI** (---) ( $C_M = 3,11 \cdot 10^{-4}$  моль/л) та сполуки **VII** (—) ( $C_M = 3,82 \cdot 10^{-4}$  моль/л)

Забарвлення синтезованих сполук **VI** та **VII** після перекристалізації є темно смарагдове. Ці речовини нестабільні за звичайних умов при тривалому зберіганні на повітрі, проте за відсутності вологи або в атмосфері інертного газу – залишаються незмінними протягом довгого часу. Одержані сполуки добре розчиняються у таких полярних розчинниках, як вода, ацетонітрил, метанол та

ацетон, помірно розчинні у ізопропіловому спирті, не розчиняються у бензолі та етилацетаті.

Для того, щоб встановити будову новосинтезованих комплексних сполук VI та VII нами були проаналізовані дані ЕСП їх розчинів (рис.4.1).

У видимій області спектру обох розчинів спостерігали дублетну картину (12500 та 16129  $\text{cm}^{-1}$ ), що відповідає  $\delta \rightarrow \delta^*$ - електронному переходу почверного зв'язку Re-Re характерного для розчинів транс-тетрахлориди- $\mu$ -карбоксилатів диренію(III) [104] (рис. 4.2). Оскільки раніше вже повідомлялося про одержання комплексних сполук ренію з схожою спектральною картиною [104,105] – це може бути додатковим доказом отримання двох нових сполук транс-конфігурації з пептидами.

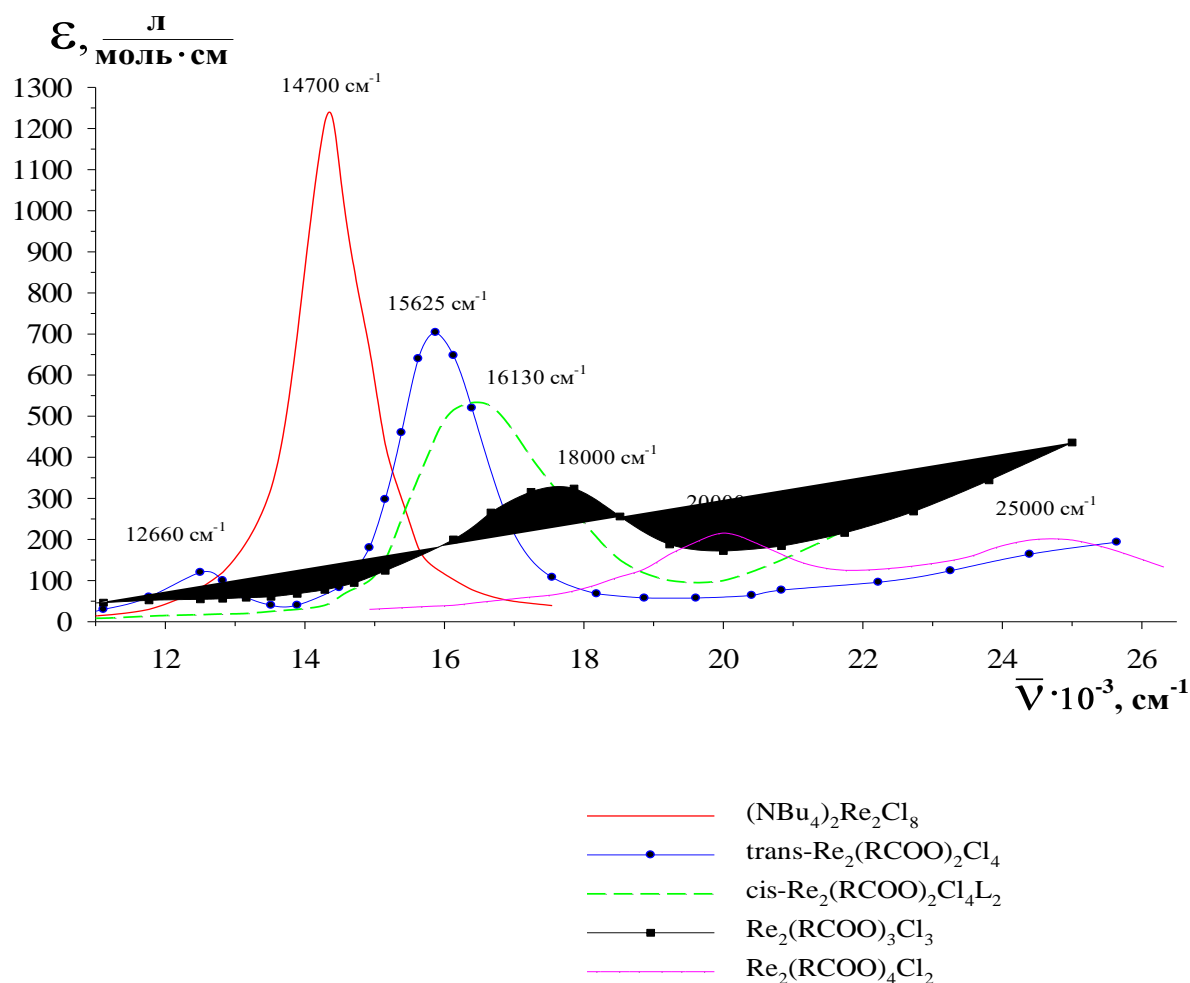


Рис. 4.2 – ЕСП розчинів різних структурних типів кластерних сполук ренію(III) ( $C_M = 10^{-3}$  моль/л) знятих у хлороформі [104]

Посилаючись на вищезгадані дані можемо припустити, що синтезовані нами речовини **VI** (рис. 4.3,а) та **VII** (рис.4.3,б) мають таку структуру:

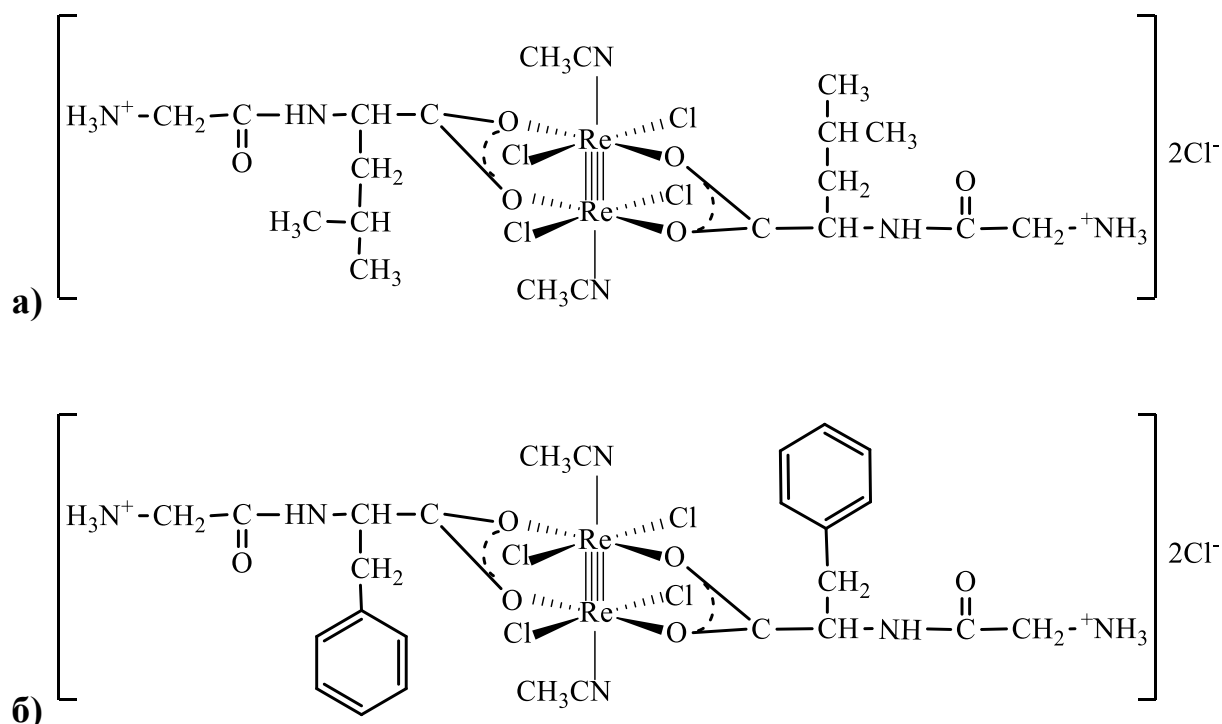


Рис. 4.3 – Графічне зображення

а) транс-[Re<sub>2</sub>(H<sub>3</sub>N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CO-NH-CH(COO)-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>·2CH<sub>3</sub>CN]Cl<sub>2</sub> (**VI**);

б) транс-[Re<sub>2</sub>(H<sub>3</sub>N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CO-NH-CH(COO)-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>·2CH<sub>3</sub>CN]Cl<sub>2</sub> (**VII**)

Таблиця 4.1 – Результати хімічного аналізу сполук **VI** та **VII**

№	Молярна маса, г/моль	Re (%)		Внутрішньосферний Cl (%)	
		Знайд.	Вирах.	Знайд.	Вирах.
<b>VI</b>	1043,63	31,02	35,68	19,33	20,38
<b>VII</b>	1111,632	29,93	33,50	19,03	19,13

Оскільки розрахунки елементного аналізу потрібні для елементів, що можуть підтвердити координацію – ми дослідили одержані речовини на вміст Re та внутрішньосферний Cl. Результати хімічних аналізів сполук **VI** та **VII** наведені у таблиці 4.1 узгоджуються з запропонованою для них будовою.

Кількість зовнішньосферних Cl для синтезованих комплексних сполук визначали осадженням їх у вигляді AgCl при взаємодії підкисленого тетрафтороборатною кислотою водного розчину цільових продуктів з розчином аргентум(I) тетрафтороборату, результати наведені у таблиці 4.2.

Таблиця 4.2 – Результати хімічного аналізу осаду, отриманого при взаємодії пептидних транс-тетрахлоро-ди- $\mu$ -карбоксилатодиреній(III) хлоридів з  $\text{AgBF}_4$

№	Зовнішньосферний Cl (%)	
	Знайд.	Вирах.
<b>VI</b>	6,42	6,79
<b>VII</b>	6,12	6,37

Таким чином, одержані дані хімічного аналізу новосинтезованих речовин підтверджують утворення комплексних сполук із формулою  $[\text{Re}_2(\text{Gly-X})_2\text{Cl}_4 \cdot (\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{Cl}_2$  (де X – це пептидний залишок Leu, Phe) у молекулі яких міститься 6 атомів Cl.

Аналізуючи ІЧ-спектри для нових кластерних сполук **VI-VII** (рис.4.4), фіксували багато спільних рис. Так, на ІЧ-спектрах обох речовин присутні смуги коливань у області  $3200 \text{ cm}^{-1}$ , які свідчать про збереження конфігурації дипептиду, а саме пептидного зв'язку  $\nu_{\text{as}}(\text{NH})$ . До складу сполук **VI-VII** входить аміногрупа, на її протонування вказує поява широкої смуги валентних коливань  $\nu(\text{NH}_3^+)$  в інтервалі  $3400 - 3350 \text{ cm}^{-1}$  і деформаційних коливань  $\delta(\text{NH}_3^+)$  при  $1557 \text{ cm}^{-1}$  та  $1614 \text{ cm}^{-1}$  для **VI** та **VII** відповідно.

Поява смуг коливань при  $1485 \text{ cm}^{-1}$  для **VI** та  $1486 \text{ cm}^{-1}$  для **VII**, характерні для  $\nu_s(\text{CO})$  координованої карбоксилатної групи, що вказує на місточкову

координацію цієї групи до біядерного фрагменту  $Re_2^{6+}$  [100]. Фіксація інтенсивних смуг у діапазоні  $3050-2616\text{ см}^{-1}$  підтверджує збереження вуглецевого скелета пептидів, адже ці дані відповідають валентним симетричним і антисиметричним коливанням  $\nu(\text{CH})$  у групах  $-\text{CH}$ ,  $-\text{CH}_2$  і їх комбінації. Наявність аксіального ліганду  $\text{CH}_3\text{CN}$  підтверджує поява смуги при ( $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3) - 2960\text{ см}^{-1}$ ).

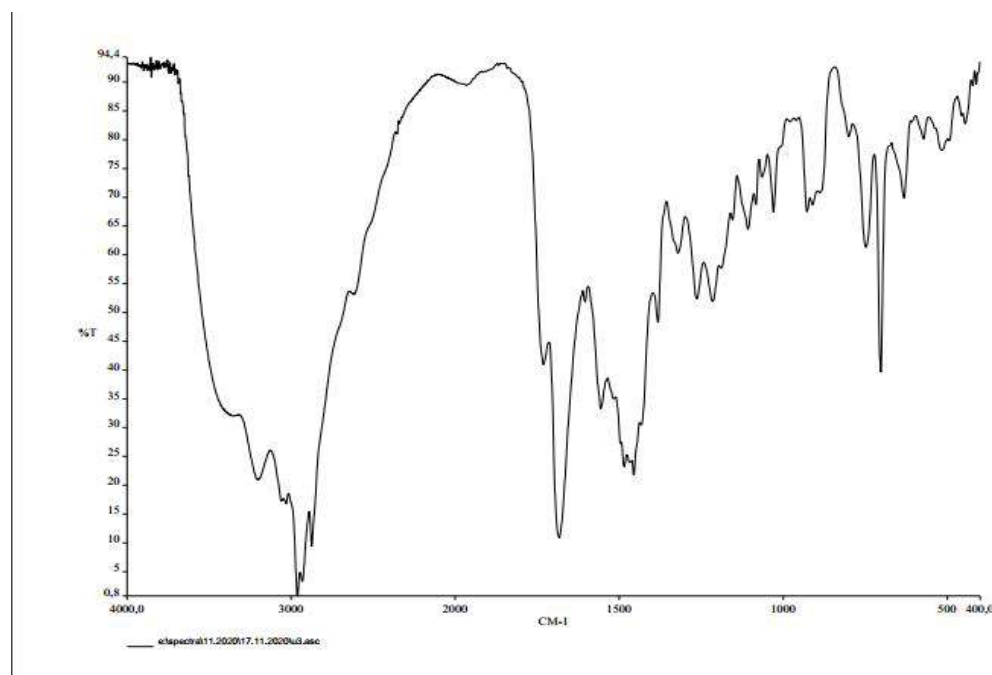


Рис. 4.4 – ІЧ-спектр комплексної сполуки VII у KBr

#### 4.2 Вивчення стійкості транс-тетрахлориди- $\mu$ -карбоксилатів диренію(III) з пептидами у водних розчинах

Вивчення стійкості у фізіологічному (водному) розчинах – важливий етап дослідження новосинтезованих речовин, оскільки для метал-пептидних комплексів та і в цілому лікарських препаратів, гідролітична стабільність є критичною. Якщо сполука легко і швидко гідролізується, вона може втратити свою біологічну активність або стати токсичною, утворюючи в ході реакції з водою зовсім інші сполуки. Для визначення стабільності одержаних комплексних сполук у водних розчинах наважку комплексних сполук VI-VII розчиняли у

фізіологічному розчині за постійної температури (20°C). Досліджувані речовини **VI-VII** виявили спільні риси проходження гідролізу. На ЕСП розчину сполуки **VI** та **VII** (рис. 4.5) спостерігали знебарвлення досліджуваного розчину та поступове зменшення інтенсивності максимуму поглинання при 12500  $\text{cm}^{-1}$ , який повністю зникає за 5 годин у сполуці **VI** та за 7 годин у сполуці **VII**. Ці дані свідчать про перегрупування сполуки з транс- у цис-конфігурацію [105] з приєднанням молекул розчинника в аксіальне положення кластерного фрагменту  $\text{Re}_2^{6+}$  [89]. Ще одним підтвердженням повного проходження транс-цис-ізомеризації є зменшення інтенсивності другої полоси поглинання та її здвиг з  $\approx 16130 \text{ cm}^{-1}$  до  $\approx 16400 \text{ cm}^{-1}$ , характерного піку для цис-ізомерів ренію(III).

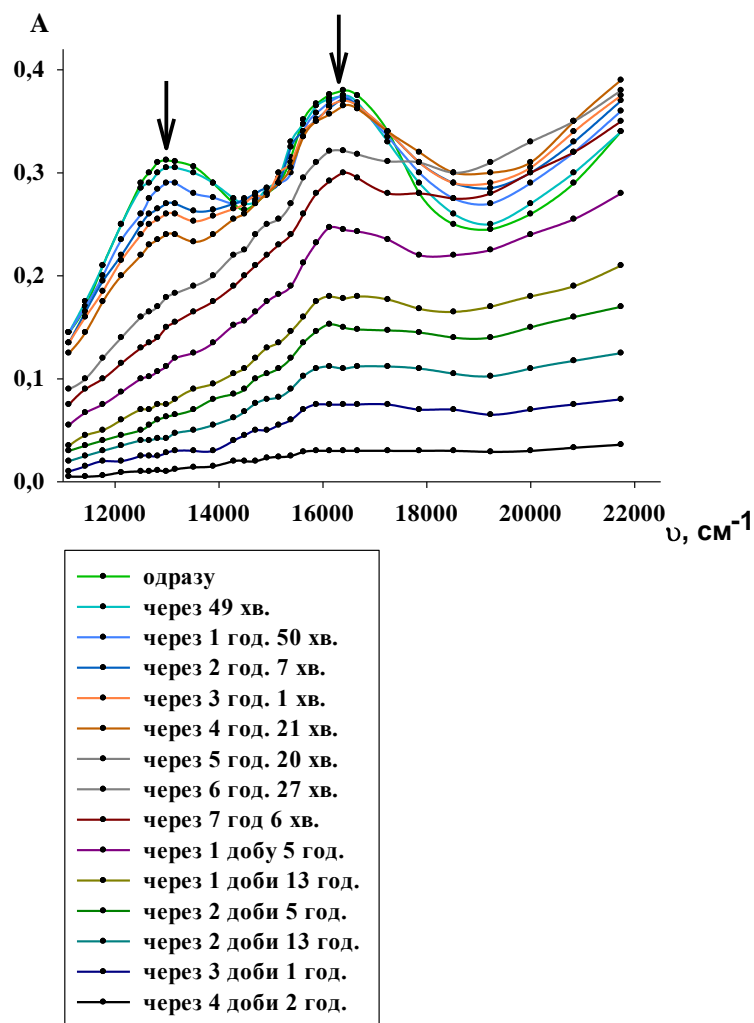


Рис. 4.5 – ЕСП синтезованої сполуки **VII** у фізіологічному розчині протягом 4 діб, з початковою концентрацією  $C_M^0 = 9,977 \cdot 10^{-4}$  моль/л

За допомогою рН-метрії з'ясували, що з часом відбувається збільшення кислотності досліджуваних розчинів – на початку досліду для **VI** рН(4,14) для **VII** рН(4,42), в кінці досліду – для **VI** рН(2,08), для **VII** рН(2,34), що свідчить про зростання концентрації іонів  $H^+$  у розчині. Така зміна, як було зазначено раніше [95], пов'язана з поступовою заміною лабільних хлоридних лігандів у комплексній сполуці на гідроксидні групи внаслідок приєднання молекул води та подальшого їх депротонування.

Приблизна тривалість ( $\tau$ )/ $\tau(c^{1/2})$  гідролізу для синтезованої сполуки **VI** склала відповідно 4доби/ 2 доби, для **VII** – 5 діб/ 3 доби.

Гідроліз для сполук **VI**- **VII** вважався закінченим, коли на спектральних картинах спостерігали практично повне зникнення максимумів поглинання та знебарвлення їх розчинів та випадіння темно-коричневого осаду гідратованого оксиду ренію(IV) –  $ReO_2 \cdot nH_2O$  наприкінці досліду.

Експериментальні дані стійкості сполук у водних розчинах, дозволяють зробити висновок про те, що синтезовані нами речовини **VI** та **VII** можуть подалі використовуватися в біологічних дослідженнях.

### 4.3 Висновки до розділу

У розділі наведена методика одержання нових комплексних сполук транс-тетрахлороди- $\mu$ -амінокарбоксилатів диренію(III) з дипептидами гліцилового ряду загальної формули транс- $[Re_2(Gly-X)_2Cl_4 \cdot (CH_3CN)_2]Cl_2$  (де X – це пептидний залишок Leu, Phe) [140,142]. Розроблена методика запобігає руйнуванню пептидів та на відміну від відомих методик [103] отримання комплексів металів з пептидами, дає змогу спростити їх спосіб одержання. Підтвердження запропонованого складу та будови одержаних речовин було доведено за допомогою елементного аналізу, ІЧ- та електронної абсорбційної спектроскопії.

Представлені результати дослідження стійкості синтезованих сполук у фізіологічному розчині показали, що гідроліз цих речовин проходить протягом 4 діб для **VI** та 5 діб для **VII** із зменшенням рН реакційного розчину [145].

**РОЗДІЛ 5**  
**ВИВЧЕННЯ ВЗАЄМОДІЇ**  
**ЦИС-ТЕТРАХЛОРОДИ- $\mu$ -КАРБОКСИЛАТІВ ДИРЕНІЮ(III)**  
**З ДНК G4**

Дослідження металовмісних комплексних сполук, які демонструють біологічну активність, викликають великий інтерес на сучасному етапі розвитку координаційної хімії. Результати, які будуть представлені у даному розділі є експериментальним підтвердженням взаємодії комплексних сполук диренію(III) з G-квадруплексами, що характеризує їх як біологічно активні речовини і показує їх можливу цінність застосування в медичній хімії.

**5.1 Зв'язування цис-дикарбоксилатів диренію(III) з амінокислотами із G4-структурами ДНК**

Потенціал стабілізації G-квадруплекса, сполуками **IV-V**, оцінювали за допомогою аналізу флуоресцентної резонансної передачі енергії (FRET) – аналізу плавлення, який вимірює зміну температури плавлення ( $\Delta T_{m1/2}$ ) складених структур G-4 як функцію концентрації ліганду. Експериментальні дослідження проводилися в лабораторії супрамолекулярної хімії Валенсійського університету (Іспанія).

Ми дослідили дві нативні G4-утворюючі послідовності HTelo21 і skit1, обидві були відповідно позначені 5'FAM і 3'TAMRA. Також працювали з двома маркованими дуплексами ds26. Ліганди розчиняли у воді milliQ для отримання 2 мМ вихідних розчинів. Усі розчини зберігали при  $-20^{\circ}\text{C}$ . Перед використанням їх розморожували та розбавляли до відповідних концентрацій.

Дослідження плавлення FRET проводили відповідно до методики, описаної в [125]. Мічену ДНК розчиняли у воді milliQ для отримання 20  $\mu\text{M}$  вихідних розчинів. Потім розчини додатково розбавляли до 0,4  $\mu\text{M}$  за допомогою відповідного буфера та відпалювали при  $95^{\circ}\text{C}$  протягом 5 хв.. Після чого їх

залишили повільно охолоджуватися до кімнатної температури протягом ночі. Буфер, що використовувався для ДНК, був 10 мМ КСl/90 мМ LiCl/10 мМ LiCac. Ліганди розводили з вихідних розчинів у тому самому буфері, що й тестована послідовність, щоб отримати конкретні кінцеві концентрації. Кожну лунку 96-лункового планшета (Applied Biosystem) заповнювали загальним об'ємом 60  $\mu\text{L}$  з початковою концентрацією ДНК 200 нМ, збільшуючи концентрації лігандів (0–4  $\mu\text{M}$ ). Нормований сигнал флуоресценції наносили на графік залежно від концентрації сполуки та визначали значення  $\Delta T_m$ .

Дані зв'язування аналізували відповідно до [127], будуючи графік ( $A_0/A-A_0$ ) проти  $1/C_C$ , дає константу зв'язування ( $K$ ).

Результати взаємодії **IV-V** з олігонуклеотидами приведені у таблиці 5.1 та представлені у вигляді гістограми, що зображена на рис. 5.1.

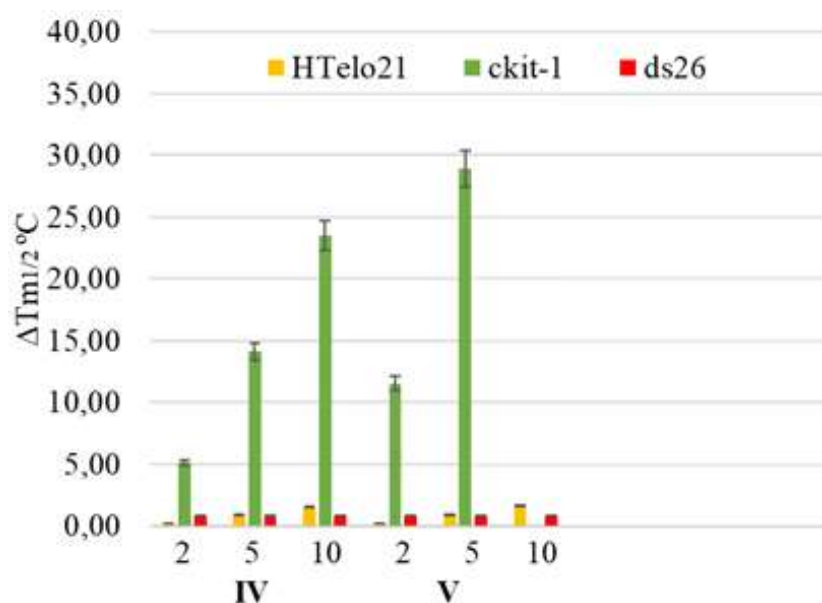


Рис. 5.1 – Представлення значень плавлення FRET для взаємодії між **IV-V** та різними послідовностями ДНК. Співвідношення «Олігонуклеотиди/ **IV,V**» було 1:2, 1:5 та 1:10. Похибки позначають стандартні відхилення щонайменше трьох незалежних експериментів

Результати FRET-плавлення показали, що комплексні речовини **IV-V** мали різні зрушення температури плавлення ( $\Delta T_{m1/2}$ ), ніж дволанцюгова послідовність ДНК ds26 (рис. 5.1). Наведені результати можуть вказувати на селективність зв'язування **IV-V** з ДНК.

Таблиця 5.1 – Температури плавлення ( $T_{1/2}^{\circ}\text{C}$ ) ФНнуклеотидівТ у присутності **IV - V** і різниця в порівнянні з контролем ( $\delta T_{1/2}^{\circ}\text{C}$ )

Сполука	Співвідн. [Ліганд/ Олігонук.]	Олігонуклеотид			
		ФННТelo21Т		ФНckit-1Т	
		$T_{1/2}^{\circ}\text{C}$	$\delta T_{1/2}^{\circ}\text{C}$	$T_{1/2}^{\circ}\text{C}$	$\delta T_{1/2}^{\circ}\text{C}$
<b>IV</b>	2	51.20	0.20	59.0	5.1
	5	51.9	0.9	68.0	14.1
	10	52.5	1.5	77.4	23.5
<b>V</b>	2	51.2	0.2	65.4	11.5
	5	51.9	0.9	82.8	28.9
	10	52.6	1.6	-	-

Незважаючи на те, що стабілізація структури G4 – НТelo21, за допомогою **IV** та **V** була не дуже великою (див. рис. 5.1), аналіз FRET показав, що вона залежить від концентрації, збільшуючись від 0,2 до 1,6 $^{\circ}\text{C}$ , коли співвідношення ДНК:ліганд змінювалося від 3 до 10. Але найбільш безпрецедентні та перспективні дані були отримані в експериментах зі структурою G4 c-kit1. Тут істотна поведінка стабілізації, що залежить від концентрації, була чітко помітною у всіх досліджуваних комплексах ренію. Цікаво, що, незважаючи на те, що **IV** та **V** відрізняються структурною будовою лише однією  $\text{CH}_2$ -групою (Asp та Glu ліганди, відповідно), стабілізація ( $\Delta T_{m1/2}$ ), яку здійснює **V**, приблизно удвічі більша за **IV**; наприклад, для співвідношення 1:5 для **IV**  $\Delta T_{m1/2} = 14,1^{\circ}\text{C}$  та для **V**  $\Delta T_{m1/2} = 28,9^{\circ}\text{C}$ .

У той час як більшість нинішніх зв'язуючих речовин G4 HTelo21 і c-kit1 мають гетерополярний площинний хромофор, який взаємодіє за допомогою  $\pi - \pi$  укладання з кінцевим G-квартетом [111], представлені тут сполуки IV та V не мають такої системи. Тому ми припускаємо, що укладання відбувається між кінцевим G-квартетом (або двома G-квартетами) та ненасиченим четверним зв'язком між двома атомами ренію. Тип укладання в цьому випадку не є чистим  $\pi-\pi$ , оскільки четверний зв'язок утворюється з одного  $\sigma$ -, двох  $\pi$ - та одного  $\delta$ - зв'язків з d-електронів перехідного металу Re.

Ми вважаємо, що насправді карбоксилати диренію(III) мають сполучену систему, яку ми назвали « $\pi - \pi, \delta$  гіперкон'югованою». Ефект гіперкон'югації утворюється внаслідок взаємодії делокалізованого  $\pi$ -зв'язку  $\mu$ -карбоксильної групи лігандів та  $\delta$ -компонента зв'язку Re-Re (рис. 5.2)[126].

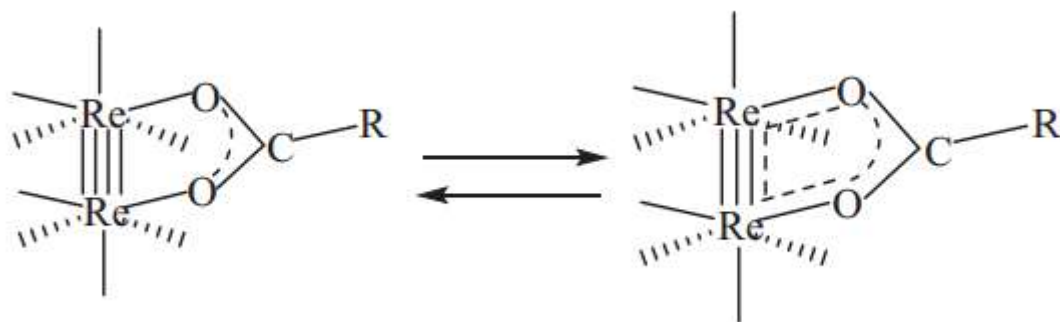


Рис. 5.2 – Гіперкон'югація  $\mu$ -карбоксилатів диренію(III)

Поступова заміна галогенних лігандів навколо фрагмента  $Re_2^{6+}$  карбоксильними містковими лігандами призвела до гіпсохромного зсуву смуги поглинання, що відповідає  $\delta \rightarrow \delta^*$  електронному переходу. Таким чином, різні структурні типи карбоксилатів диренію(III) мають характерні максимуми поглинання, положення яких залежать від кількості гіперкон'югованих циклів навколо центру  $Re_2^{6+}$ . Ці гіперкон'юговані системи можуть бути відповідальними за зв'язування G4.

## 5.2 Висновки до розділу

В результаті дослідження потенціалу стабілізації G-квадруплексів, сполуками IV-V, за допомогою аналізу (FRET), було проведено узагальнення експериментальних даних [141]. Сполуки IV-V демонструють специфічне зв'язування з квадруплексом skit1, тоді як V також має сильну стабілізаційну активність до квадруплекса HTelo21. На відміну від Asp у Glu друга карбоксильна група відділена від  $\alpha$ -вуглецевого атома не одною, а двома метиленовими групами. Така структурна особливість призвела до суттєвої зміни хімічних властивостей цих амінокислот. Тому Glu демонструє більш високу реакційну здібність в порівнянні з Asp. У той же час сполуки не проявляють ніякої стабілізаційної активності для ДНК ds26, що свідчить про унікальні механізми молекулярного розпізнавання ДНК для цих комплексів. Ці результати є першим експериментальним свідченням про взаємодію сполук почверного зв'язку диренію(III) з G-квадруплексами, що демонструє їх можливе цінне застосування в медичній хімії. Отримані результати, приведені в розділі, цінні для широкої аудиторії. З медичної точки зору – важливі біохімічні/ біофізичні дослідження, а також у нових сферах, таких як хімічна біологія (хімічні сполуки, лікарські взаємодії), структурна біологія (механізм взаємодії лікарських засобів з ДНК), тощо.

Можливість координувати специфічні або «біологічно активні» ліганди навколо металічного ядра – типова стратегія виробництва нових лікарських засобів. Ця стратегія, в майбутньому, дозволить перейти від «токсичних» препаратів, що мають багато побічних негативних реакцій на організм, до чіткого таргетного націлювання на хворі клітини.

Подальші дослідження механізмів розпізнавання ДНК цього нового хімічного типу G4-зв'язуючих тривають.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено наукову та практичну задачу щодо цілеспрямованого синтезу комплексних сполук ренію у нижчих ступенях окиснення, а саме у ступені окиснення 3+, з такими біомолекулами як амінокислоти та дипептиди.

1. Оптимізовано методики синтезу сполук з амінокислотами завдяки чому вдалося отримати комплексні сполуки диренію(III) цис-конфігурації з амінокислотами з вищим виходом і більшою чистотою продукту. За допомогою цих методик вперше вдалося синтезувати та виділити в індивідуальному вигляді 5 нових сполук:

цис-[Re <sub>2</sub> (Ile) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ·(CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub>
цис-[Re <sub>2</sub> (Ser) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ·(CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub>
цис-[Re <sub>2</sub> (Pro) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ·(CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub>
цис-[Re <sub>2</sub> (Asp) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ·(CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub>
цис-[Re <sub>2</sub> (Glu) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ·(CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub>

2. Розроблено новий спосіб одержання транс-тетрахлориди-μ-амінокарбоксилатів диренію(III) з дипептидами гліцилового ряду, що запобігає руйнуванню пептидів та на відміну від відомих методик отримання комплексів металів з пептидами, дає змогу спростити їх спосіб одержання. Ця методика дозволила вперше синтезувати, виділити в індивідуальному стані та вивчити властивості 2 сполук:

транс-[Re <sub>2</sub> (Gly-Leu) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ·(CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub>
транс-[Re <sub>2</sub> (Gly-Phe) <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> ·(CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub> .

3. За допомогою фізико-хімічних методів дослідження (елементного аналізу, електронної абсорбційної спектроскопії у видимій та УФ-області, ІЧ-спектроскопії) було встановлено склад, способи координації та запропоновано будову одержаних речовин. Встановлено, що у новосинтезованих сполуках цис-

та транс-тетрахлороди- $\mu$ -амінокарбоксилатів диренію(III) біоліганди координуються місточково атомами кисню карбоксильної групи до кластеру  $\text{Re}_2^{6+}$ .

4. Вперше, за допомогою реагенту Едмана фенілізотіоціанату, встановили механізм координації ренієвого кластеру до L-моноамінодикарбонових кислот, таких як Asp та Glu. З'ясували, що координація біядерного ренієвого кластеру до дикарбонових амінокислот неможлива через карбоксильну групу, що розташована в їх бічному ланцюзі, а відбувається лише через карбоксильну групу у  $\alpha$ -положенні цих амінокислот.

5. За допомогою аналізу флуоресцентної резонансної передачі енергії (FRET), було виявлено стабілізацію G4 ДНК речовинами цис- $[\text{Re}_2(\text{Asp})_2\text{Cl}_4 \cdot (\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{Cl}_2$ , та цис- $[\text{Re}_2(\text{Glu})_2\text{Cl}_4 \cdot (\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{Cl}_2$ . Ці експериментальні дані є першим свідченням про взаємодію сполук четверного зв'язку диренію(III) з G4, що демонструє перспективність вивчення біологічної дії галогенокарбоксилатів диренію(III).

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

(*стиль оформлення American Psychological Association style «APA»*)

1. Гонський, Я. І., Максимчук, Т. П., & Калинський, М. І. (2002). *Біохімія людини*. Тернопіль: Укрмедкнига.
2. Губський, Ю. І. (2004). *Біоорганічна хімія*. Вінниця: НОВА КНИГА.
3. Гуменюк, О. Л. (Укладач). (2013). *Харчова хімія. Тексти лекцій для студентів напряму підготовки 6.051701 "Харчові технології та інженерія"*. Чернігів: ЧДТУ.
4. Миронович, Л. М. (2008). *Біоорганічна хімія: Скорочений курс: Навчальний посібник*. Київ: Каравела.
5. Калугін, О. М., Панченко, В. Г., Колупаєв, Ю. Є., Корсун, В. Ю., & В'юник, І. М. (2015). *Біонеорганічна хімія: Лабораторний практикум: навчальний посібник*. Харків: ХНУ імені В. Н. Каразіна.
6. Watabe, M., Kai, M., Hayashi, M., Kamiyama, K., Okada, H., & Takayama, T. (2000). Preparation, X-ray crystal structure, and 195Pt NMR spectra of platinum(II) with dipeptides and dipeptide methyl esters. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 81, 49–56.
7. Shi, D., Hambley, T., & Freeman, H. C. (1999). Three new platinum(II)-dipeptide complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 73(1), 1–9.
8. Hoffmüller, W., Kramer, R., Maurus, M., Polborn, K., & Beck, W. (2000). [Article title not provided]. *Zeitschrift für Naturforschung B*, 55(b), 855.
9. Barrett, G. C., & Davies, J. S. (2003). *Amino acids, peptides and proteins* (Vol. 33, pp. 322–329). Royal Society of Chemistry.
10. J. Costa Oxovanadium (IV) complexes with aromatic aldehydes Pessoa, I. Cavaco, I. Correia, I. Tomaz, T. Duarte, P.M. Matias // *Journal of inorganic biochemistry* / 2000. - 80 (1). - 35-39.
11. Biagioli, M., Strinna-Erre, L., Micera, G., et al. (2000). *Inorganica Chimica Acta*, 310(1), 1. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(00\)00382-4](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(00)00382-4)
12. Tasiopoulos, A. J., Troganis, A. N., Deligiannakis, Y., Evangelou, A., &

Kabanos, T. A. (2000). Synthetic analogs for oxovanadium(IV/V)-glutathione interaction: An NMR, EPR, synthetic and structural study of oxovanadium(IV/V) compounds with sulfhydryl-containing pseudopeptides and dipeptides. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 79, 159. [https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(99\)00169-5](https://doi.org/10.1016/S0162-0134(99)00169-5)

13. Kelso, M. J., Hoang, H. N., Appleton, T. G., & Fairlie, D. P. (2000). The first solution structure of a single  $\alpha$ -helical turn: A pentapeptide  $\alpha$ -helix stabilized by a metal clip. *Journal of the American Chemical Society*, 122, 10488–10489. <https://doi.org/10.1021/ja002039a>

14. Niklas, N., Walter, O., & Alsfasser, R. (2000). Chiral quadridentate ligands derived from amino acids and some zinc complexes thereof. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2000(8), 1723–1731. [https://doi.org/10.1002/1099-0682\(200008\)2000:8<1723::AID-EJIC1723>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/1099-0682(200008)2000:8<1723::AID-EJIC1723>3.0.CO;2-N)

15. Rowland, J. M., Olmstead, M. M., & Mascharak, P. K. (2000). Monomeric and dimeric copper(II) complexes of a novel tripodal peptide ligand: Structures stabilized via hydrogen bonding or ligand sharing. *Inorganic Chemistry*, 39(23), 5326–5332. <https://doi.org/10.1021/ic000471m>

16. Patra, A. K., Ray, M., & Mukherjee, R. (2000). Synthesis and characterization of pyridine amide cation radical complexes of iron: Stabilization due to coordination with low-spin iron(III) center. *Inorganic Chemistry*, 39(4), 652–657. <https://doi.org/10.1021/ic990833b>

17. Comba, P., Gavrish, S. P., Lampeka, Y. D., Lightfoot, P., & Peters, A. (1999). Dimerization of a copper(II) compound with a tetradentate diaminodiamide ligand. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, (24), 4099–4104. <https://doi.org/10.1039/A905437E>

18. Saweczko, P., & Kraatz, H.-B. (1999). The interaction of ferrocenoyl peptides with 3-aminopyrazole. *Coordination Chemistry Reviews*, 190–192, 185–198. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(99\)00087-4](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(99)00087-4)

19. Brosch, O., Weyhermüller, T., & Metzler-Nolte, N. (2000). A two-step palladium-catalyzed coupling scheme for the synthesis of ferrocene-labeled amino acids. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2000(2), 323–

328. [doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0682\(200002\)2000:2<323::AID-EJIC323>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0682(200002)2000:2<323::AID-EJIC323>3.0.CO;2-U)

20. Moriuchi, T., & Hirao, T. (2006). Ferrocene-peptide bioconjugates. *In Bioorganometallic Chemistry* (Vol.17, pp.143–175). Springer.

[https://doi.org/10.1007/3418\\_005](https://doi.org/10.1007/3418_005)

21. Pogni, R., Baratto, M. C., Busi, E., & Basosi, R. (1999). Cu(II)-peptide complexes as superoxide dismutase models. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 73, 157–165. [https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(99\)00042-4](https://doi.org/10.1016/S0162-0134(99)00042-4)

22. Ueda, J. I., Hanaki, A., Hatano, K., et al. (2000). Autooxidation of ascorbic acid catalyzed by the copper(II) bound to L-histidine oligopeptides, (His)<sub>i</sub>Gly and acetyl-(His)<sub>i</sub>Gly (i = 9, 19, 29): Relationship between catalytic activity and coordination mode. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 48(6), 908–913. <https://doi.org/10.1248/cpb.48.908>

23. Shoukry, E. M., Shoukry, M. M., Mahgoub, A. E., & Galal, H. M. (2000). Copper(II) complex formation equilibria involving L-carnosine: The role in the catalysis of amino acid ester hydrolysis. *Annali di Chimica*, 90(7–8), 593–602.

24. Lehmann, T. E., Serrano, M. L., & Que, L. (2000). Coordination chemistry of Co(II)-bleomycin: Its investigation through NMR and molecular dynamics. *Biochemistry*, 39(14), 3886–3898. <https://doi.org/10.1021/bi992434o>

25. Stalteri, M. A., Bansal, S., Hider, R., & Mather, S. J. (1999). Comparison of the stability of technetium-labeled peptides to challenge with cysteine. *Bioconjugate Chemistry*, 10(1), 130–136. <https://doi.org/10.1021/bc9800466>

26. Nock, B., Maina, T., Tisato, F., Raptopoulou, C. P., Terzis, A., & Chiotellis, E. (2000). Oxorhenium phosphinophenolato complexes with model peptide fragments: Synthesis, characterization, and stability considerations. *Inorganic Chemistry*, 39(23), 5197–5202. <https://doi.org/10.1021/ic000154f>

27. Laverman, P., Behe, M., Oyen, W. J., Willems, P. H., Corstens, F. H., Behr, T. M., & Boerman, O. C. (2004). Two technetium-99m-labeled cholecystokinin-8 (CCK8) peptides for scintigraphic imaging of CCK receptors. *Bioconjugate Chemistry*, 15(3), 561–568. <https://doi.org/10.1021/bc034232a>

28. Liu, S., & Edwards, D. S. (1999).  $^{99m}\text{Tc}$ -labeled small peptides as diagnostic radiopharmaceuticals. *Chemical Reviews*, 99(9), 2235–2268. <https://doi.org/10.1021/cr980419f>

29. Polyakov, V., Sharma, V., Dahlheimer, J. L., Pica, C. M., Luker, G. D., & Piwnica-Worms, D. (2000). Novel Tat-peptide chelates for direct transduction of technetium-99m and rhenium into human cells for imaging and radiotherapy. *Bioconjugate Chemistry*, 11(6), 762–771. <https://doi.org/10.1021/bc000008y>

30. Mushtaq, A., Pervez, S., & Haider, I. (2000). Preparation of  $^{188}\text{Re}$ -lanreotide peptide and its quality control. *Radiochimica Acta*, 88(8), 495–498. <https://doi.org/10.1524/ract.2000.88.8.495>

31. Robillard, M. S., Rob, A., Valentijn, P. M., Meeuwenoord, N. J., van der Marel, G. A., van Boom, J. H., & Reedijk, J. (2000). The first solid-phase synthesis of a peptide-tethered platinum(II) complex. *Angewandte Chemie International Edition*, 39(17), 3096–3099. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20000901\)39:17<3096::AID-ANIE3096>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20000901)39:17<3096::AID-ANIE3096>3.0.CO;2-D)

32. Олійник, С. А., Штеменко, Н. І., Горчакова, Н. О., та ін. (2001). Токсикологія сполук ренію: погляд на проблему. *Сучасні проблеми токсикології*, (1), 11–15.

33. Caetano-Silva, M. E., Netto, F. M., Bertoldo-Pacheco, M. T., Alegría, A., & Cilla, A. (2021). Peptide-metal complexes: Obtention and role in increasing bioavailability and decreasing the pro-oxidant effect of minerals. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 61(9), 1470–1489. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1761770>

34. Shtemenko, A. V., Collery, P., Shtemenko, N. I., et al. (2009). Synthesis, characterization, in vivo antitumor properties of the cluster rhenium compound with GABA ligands and its synergism with cisplatin. *Dalton Transactions*, 2009(26), 5132–5136. <https://doi.org/10.1039/B820974F>

35. Heppeler, A., Froidevaux, S., Mäcke, H. R., Jermann, E., Béhé, M., Powell, P., & Hennig, M. (1999). Radiometal-labelled macrocyclic chelator-derivatised

somatostatin analogue with superb tumour-targeting properties and potential for receptor-mediated internal radiotherapy. *Chemistry – A European Journal*, 5(7), 1974–1981. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3765\(19990702\)5:7<1974::AID-CHEM1974>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3765(19990702)5:7<1974::AID-CHEM1974>3.0.CO;2-V)

36. Lewis, J. S., Lewis, M. R., Srinivasan, A., Schmidt, M. A., Wang, J., & Anderson, C. J. (1999). Comparison of four <sup>64</sup>Cu-labeled somatostatin analogues in vitro and in a tumor-bearing rat model: Evaluation of new derivatives for positron emission tomography imaging and targeted radiotherapy. *Journal of Medicinal Chemistry*, 42(8), 1341–1347. <https://doi.org/10.1021/jm980487d>

37. Erck, A., Rainen, L., Whileyman, J., et al. (1974). Studies of rhodium(II) carboxylates as potential antitumor agents. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 145(4), 1278–1283. <https://doi.org/10.3181/00379727-145-37981>

38. Howard, R. A., Kimball, A. P., & Bear, J. L. (1979). Mechanism of action of tetra- $\mu$ -carboxylatodirrhodium(II) in L1210 tumor suspension culture. *Cancer Research*, 39(7 Pt 1), 2568–2573.

39. Kraatz, H. B., & Metzler-Nolte, N. (Eds.). (2006). *Concepts and models in bioinorganic chemistry*. Wiley-VCH.

40. Burger, K. (Ed.). (1990). *Biocoordination chemistry: Coordination equilibria in biologically active systems*. Ellis Horwood.

41. Cowan, J. A. (1993). *Inorganic biochemistry: An introduction*. VCH.

42. Reedijk, J. (Ed.). (1993). *Bioinorganic catalysis*. Marcel Dekker.

43. Lippard, S. J., & Berg, J. M. (1994). *Principles of bioinorganic chemistry*. University Science Books.

44. Komiyama, T., Igarashi, S., & Yasuhiko, Y. (2008). Synthesis of polynuclear complexes with an amino acid or a peptide as a bridging ligand. *Current Chemical Biology*, 2, 122–139. <https://doi.org/10.2174/187231308786734595>

45. Thompson, K. H., & Orvig, C. (2003). Boon and bane of metal ions in medicine. *Science*, 300(5621), 936–939. <https://doi.org/10.1126/science.1083319>

46. Caravan, P., Ellison, J. J., McMurry, T. J., & Lauffer, R. B. (1999).

Gadolinium(III) chelates as MRI contrast agents: Structure, dynamics, and applications. *Chemical Reviews*, 99(9), 2293–2352. <https://doi.org/10.1021/cr980440x>

47. Sadler, P. J. (1991). Inorganic chemistry and drug design. *Advances in Inorganic Chemistry*, 36, 1–48. [https://doi.org/10.1016/S0898-8838\(08\)60194-7](https://doi.org/10.1016/S0898-8838(08)60194-7)

48. Freeman, H. C. (1967). Crystal structures of metal-peptide complexes. *Advances in Protein Chemistry*, 22, 257–424. [https://doi.org/10.1016/S0065-3233\(08\)60267-0](https://doi.org/10.1016/S0065-3233(08)60267-0)

49. Freeman, H. C. (1973). In G. L. Eichhorn (Ed.), *Inorganic biochemistry* (Vol. 2). Elsevier.

50. Yukawa, Y., Inomata, Y., & Takeuchi, T. (1983). Structure and properties of dichloro(L-proline)cadmium(II) hydrate. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 56(7), 2125–2128. <https://doi.org/10.1246/bcsj.56.2125>

51. Yukawa, Y., Inomata, Y., Takeuchi, T., Shimoi, M., & Ouchi, A. (1982). The structure of dichloro(4-hydroxy-L-proline)cadmium(II). *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 55(10), 3135–3137. <https://doi.org/10.1246/bcsj.55.3135>

52. Yukawa, Y. (1992). Structures and properties of (L-prolinato)copper(II) complexes prepared from different solvents. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, (12), 3217–3221. <https://doi.org/10.1039/DT9920003217>

53. Tiliakos, M., Raptis, D., Terzis, A., Raptopoulou, C. P., Cordopatis, P., & Zoupa, E. M. (2002). Metal complexes of dipeptides containing the  $\alpha$ -aminoisobutyric residue (Aib): Preparation, characterization and crystal structures of copper(II) complexes with H-Aib-Aib-OH. *Polyhedron*, 21(2), 229–238. [https://doi.org/10.1016/S0277-5387\(01\)00800-2](https://doi.org/10.1016/S0277-5387(01)00800-2)

54. Tiliakos, M., Katsoulakou, E., Nastopoulos, V., et al. (2003). Dipeptides containing the  $\alpha$ -aminoisobutyric residue (Aib) as ligands: Preparation, spectroscopic studies and crystal structures of copper(II) complexes with H-Aib-X-OH (X = Gly, Leu, Phe). *Journal of Inorganic Biochemistry*, 93, 109–118.

55. Freeman, H. C., Healy, M. J., & Scudder, M. L. (1977). A crystallographic study of the structure of glycyl-L-alaninatocopper(II) hydrate and the conformations of copper(II)-dipeptide complexes. *Journal of Biological Chemistry*, 252, 8840–8847.

56. Bear, C. A., & Freeman, H. C. (1976). Crystallographic studies of metal-peptide complexes. VIII. Glycyl-L-methioninatocopper(II). *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry*, *32*, 2534–2536.

57. Sugihara, A., Ashida, T., Sasada, Y., & Kakudo, M. (1968). The crystal structure of dipotassium bis(glycylglycinato)cuprate(II) hexahydrate. *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry*, *24*, 203–211.

58. G-Raso, A., Terron, A., Fiol, J. J., Molins, E., & Miravittles, C. (1995). X-ray crystal structure of a ternary copper(II) peptide creatinine complex. *Polyhedron*, *14*, 2537–2545.

59. G-Raso, A., Fiol, J. J., Adrover, B., Molins, E., & Miravittles, C. (1996). X-ray diffraction structure of a ternary copper(II) peptide complex. *Polyhedron*, *15*, 1829–1834.

60. Kistenmacher, T. J., & Szalda, D. J. (1975). Glycylglycinatocopper(II) dihydrate. *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry*, *31*, 1659–1662.

61. Nagase, M., Yukawa, Y., Inomata, Y., & Takeuchi, T. (1989). Synthetic, spectroscopic and X-ray crystallographic studies of bivalent metal complexes with amino acids having a thiazolidine ring. III. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, *62*, 3247–3251.

62. Nagase, M., Yukawa, Y., Inomata, Y., & Takeuchi, T. (1988). Synthetic, spectroscopic and X-ray crystallographic studies of bivalent metal complexes with amino acids having a thiazolidine ring. I. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, *61*, 775–781.

63. Hursthouse, M. B., Amarasiri, S., Jayaweera, A., Milburn, H., & Quick, A. (1975). Crystal structure of aqua(glycyl)-L-tryptophanatocopper(II) dihydrate. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, 2569–2572.

64. Inomata, Y., Yamaguchi, T., Tomita, A., Yamada, D., & Howell, F. S. (2005). Spontaneous resolution of binary copper(II) complexes with racemic dipeptides. *Journal of Inorganic Biochemistry*, *99*, 1611–1618.

65. Yukawa, Y., Nakagome, S., Yamaguchi, H., Inomata, Y., & Takeuchi, T. (1989). Structure and properties of chloro(N,N-diethylglycinato)copper(II). *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 62, 1057–1060.
66. Itoh, S., Yukawa, Y., Inomata, Y., & Takeuchi, T. (1987). Structure of aquachloro(4-hydroxy-L-prolinato)-copper(II). *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 60, 899–902.
67. Barder, T. J., Walton, R. A., & Cotton, F. A. (1985). Tetrabutylammonium octachlorodirhenate(III). *Inorganic Syntheses*, 23, 116–118.
68. Борисова, Л. В., & Єрмаков, А. М. (1974). *Аналітична хімія ренію*. М.: Наука.
69. Гіллебранд, В. Ф., Лендель, Г. Е., Брайт, Г. А., & Гофман, Д. І. (1966). *Практичне керівництво з неорганічного аналізу* (Ю. Ю. Лур'є, ред. і пер.). М.: Хімія.
70. Zheng, J. (2006). Spectroscopy-based quantitative fluorescence resonance energy transfer analysis. *Methods in Molecular Biology*, 337, 65–77.
71. Hussain, S. A. (2012). An introduction to fluorescence resonance energy transfer (FRET). *Scientific Journal of Physics*. Retrieved from <http://www.sjpub.org/sjp.html>
72. Остапченко, Л. І., Компанець, І. В., & Синельник, Т. Б. (2017). *Біологічні мембрани та основи внутрішньоклітинної сигналізації: методи дослідження*. К.: ВПЦ "Київський університет".
73. Овчаренко, А. О., Голіченко, О. А., & Штеменко, О. В. (2019). Синтез кластерних сполук диренію(III) з треоніном. *Питання хімії і хімічної технології*, 1, 42–48.
74. Sanders, V. A., et al. (2019). Synthesis, characterization and biological studies of rhenium, technetium-99m and rhenium-188 pentapeptides. *Nuclear Medicine and Biology*, 68–69, 1–13.
75. Kim, T. D., Ryu, H. J., Cho, H. I., Yang, C.-H., & Kim, J. (2000). Thermal behavior of proteins: Heat-resistant proteins and their heat-induced secondary structural changes. *Biochemistry*, 39(48), 14839–14846. <https://doi.org/10.1021/bi001441y>

76. Pill, M. F., East, A. L. L., Marx, D., Beyer, M. K., & Clausen-Schaumann, H. (2019). Mechanical activation drastically accelerates amide bond hydrolysis, matching enzyme activity. *Angewandte Chemie International Edition*, 58(29), 9787–9790.

77. Shtemenko, A. V., & Shtemenko, N. I. (2017). Rhenium–platinum antitumor systems. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 89(2), 5–30.

78. Shtemenko, A. V., Chifotides, H. T., Yegorova, D. E., Shtemenko, N. I., & Dunbar, K. R. (2015). Synthesis and X-ray crystal structure of the dirhenium complex  $\text{Re}_2(\text{i-C}_3\text{H}_7\text{COO})_4\text{Cl}_2$  and its interactions with the DNA purine nucleobases. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 153, 114–120.

79. Trautman, M. E., Green, C. L., MacArthur, M. R., & Chaiyakul, K. (2024, June 3). Dietary isoleucine content defines the metabolic and molecular response to a Western diet. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2024.05.30.596340>

80. Magar, K. B. S., Xia, L., & Lee, Y. R. (2015). Organocatalyzed benzannulation for the construction of diverse anthraquinones and tetracenediones. *Chemical Communications*, 51(41), 8592–8595.

81. Ye, L., Sun, Y., Jiang, Z., & Wang, G. (2021). L-Serine, an endogenous amino acid, is a potential neuroprotective agent for neurological disease and injury. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 14, 726665. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2021.726665>

82. Овчаренко, А. А., Голіченко, А. А., & Штеменко, А. В. (2016). Комплексні сполуки диренію(III) з цистином. *Питання хімії і хімічної технології*, (3), 16–20.

83. Мисаїлова, Т. В., Котельнікова, А. С., Голованьова, І. Ф., та ін. (1981). Взаємодія дигідрату тетрахло-діацетатодиренію з донорними основами. *Журнал неорганічної хімії*, 26(3), 634–642.

84. Shtemenko, N. I., Chifotides, H. T., Domasevitch, K. V., et al. (2013). Synthesis, X-ray structure, interactions with DNA, remarkable in vivo tumor growth suppression and nephroprotective activity of cis-tetrachloro-dipivalato dirhenium(III). *Journal of Inorganic Biochemistry*, 129, 127–134.

85. Golichenko, A. A., Domasevitch, K. V., Kytova, D. E., & Shtemenko, A. V. (2015). Crystal structure of cis-bis( $\mu$ - $\beta$ -alanine- $\kappa^2\text{O}:\text{O}$ )bistrichloridorhenium(III) sesquihydrate. *Acta Crystallographica Section E*:

*Crystallographic Communications*, 71, 45–47.

86. Дарбре, (ред.), Алданова, А., Назимова, В., & Решетова, Д. (пер. з англ.). (1989). *Практична хімія білка*. 605 с.

87. Kawauchi, H., & Tuzimura, K. (1971). Reaction of fluorescein-isothiocyanate with proteins and amino acids. *Agricultural and Biological Chemistry*, 35(2), 150–157.

88. Levine, R. L., & Lehrman, S. R. (1984). Identification of amino acid phenylthiohydantoins by multicomponent analysis of ultraviolet spectra. *Journal of Chromatography*, 288, 111–116.

89. Овчаренко, А. О., Величко, О. В., Голіченко, О. А., & Штеменко, О. В. (2020). Гідроліз комплексної сполуки ренію(III) з  $\beta$ -аланіном. *Питання хімії і хімічної технології*, (4), 115–120.

90. Poineau, F., Sattelberger, A. P., Lu, E., et al. (2015). Metal–metal bonds: Compounds, synthesis, properties. In S. T. Liddle (Ed.), *Metal–metal bonds* (pp. 205–216).

91. Edman, P., Högfeltd, E., Sillén, L. G., & Kinell, P. (1950). Method for determination of the amino acid sequence in peptides. *Acta Chemica Scandinavica*, 4, 283–293. <https://doi.org/10.3891/acta.chem.scand.04-0283>

92. Edman, P., & Begg, G. (1967). A protein sequenator. *European Journal of Biochemistry*, 1, 80–91. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1967.tb00047.x>

93. Niall, H. D. (1973). Automated Edman degradation: the protein sequenator. *Methods in Enzymology*, 27, 942–1010. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(73\)27039-8](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(73)27039-8)

94. Slipkan, A., Shtemenko, N., Kytova, D., & Shtemenko, A. (2020). Encapsulation of Dirhenium(III) Carboxylates into Zirconium Phosphate. *Acta Chimica Slovenica*, 67, 1–9.

95. Голіченко, О. А., & Штеменко, О. В. (2019). Гідроліз комплексних сполук ренію(III). *Український хімічний журнал*, 85(3), 27–34.

96. Shtemenko, A. V., & Vovykin, B. A. (1997). Chemistry of binuclear Rhenium Clusters. In *Rhenium and Rhenium Alloys* (pp. 189–197). TMS publication.

97. Єгорова, Д. Є., Берзеніна, О. В., Столяренко, В. Г. та ін. (2008). Вивчення

процесів гідролізу біядерних кластерних сполук ренію(III) різних структурних типів. *Питання хімії і хімічної технології*, (1), 27–31.

98. Neame, K. D., & Wiseman, G. (1957). The transamination of glutamic and aspartic acids during absorption by the small intestine of the dog in vivo. *Journal of Physiology*, 135, 442–450. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1957.sp005722>

99. Гутман, В. (1970). *Хімія координаційних сполук у неводних середовищах*. М.: Мир.

100. Nakamoto, K. (2009). *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds. Part B* (6th ed.). John Wiley & Sons.

101. Okarvi, S. M. (2004). Peptide-based radiopharmaceuticals: Future tools for diagnostic imaging of cancers and other diseases. *Medicinal Research Reviews*, 24(3), 357–397.

102. Nurchi, V. M., Crisponi, G., Lachowicz, J. I., Sanna, G., Peana, M., & Zoroddu, M. A. (2016). Substituent effects on ionization constants as a predictive tool of coordinating ability. *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*, 147(4), 719–724. <https://doi.org/10.1007/s00706-015-1645-y>

103. Sanders, V. A., Iskhakov, D., Abdel-Atti, D., et al. (2019). Synthesis, characterization and biological studies of rhenium, technetium-99m and rhenium-188 pentapeptides. *Nuclear Medicine and Biology*, 68–69, 1–13.

104. Голіченко, А. А., Штеменко, А. В., & Кожура, О. В. (2001). Нові методи синтезу ізомерних галогенокарбоксилатів диренію(III). *Питання хімії і хімічної технології*, (6), 14–16.

105. Golichenko, A. A., & Shtemenko, A. V. (2006). Cluster Rhenium(III) Complexes with Adamantanecarboxylic Acids: Synthesis and Properties. *Russian Journal of Coordination Chemistry*, 32, 242–249.

106. Barrett, G. S., & Davies, J. S. (2002). Amino acids, peptides and proteins. *Amino Acids, Peptides and Proteins*, 33, 322–350.

107. Bag, S., Burman, M. D., & Bhowmik, S. (2023). Structural insights and shedding light on preferential interactions of dietary flavonoids with G-quadruplex DNA structures: a new horizon. *Heliyon*, 9(3), e13959.

108. Грицук, О. І., Нефьодов, О., Цісак, А. О., Еберле, Л. В., Радаєва, І. М., Александрова, О. І., & Устянська, О. В. (2024). Нова фармакологічна мішень XXI століття. G-квадруплекси нуклеїнових кислот: структура, властивості та біологія. *Фармакологія та лікарська токсикологія*, 18(1), 14–21. <https://doi.org/10.33250/18.01.014>
109. Maizels, N. (2015). G4-associated human diseases. *EMBO Reports*, 16(8), 910–922.
110. Jackson, S., Rahman, K., & Thurston, D. (2016). Recent advances in targeting the telomeric G-quadruplex DNA sequence with small molecules. *Future Medicinal Chemistry*, <https://doi.org/10.4155/fmc-2016-0017>
111. Neidle, S. (2017). Quadruplex nucleic acids as novel therapeutic targets. *Nature Reviews Chemistry*, 1(5), 0041. <https://doi.org/10.1038/s41570-017-0041>
112. Neidle, S. (2016). Quadruplex nucleic acids as targets for anticancer therapeutics. *Journal of Medicinal Chemistry*, 59(13), 5987–6011. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01835>
113. Hager, L. A., Mokessch, S., Keiler, C., Alonso-de Castro, S., Baier, D., Roller, A., Kandioller, W., Keppler, B. K., Berger, W., Salassa, L., & Terenzi, A. (2019). Binding of rhenium(I) tricarbonyl complexes to G-quadruplex DNA structures. *Dalton Transactions*, 48(36), 12040–12049. <https://doi.org/10.1039/C9DT02078K>
114. Wragg, D., de Almeida, A., Bonsignore, R., Kühn, F. E., Leoni, S., & Casini, A. (2018). Structural studies on gold(I) complexes targeting DNA G-quadruplexes. *Angewandte Chemie International Edition*, 57(44), 14524–14528. <https://doi.org/10.1002/anie.201805727>
115. Shtemenko, A. V., & Shtemenko, N. I. (2017). Metal cluster compounds: Chemistry and anticancer activity. *Ukrainian Biochemical Journal*, 89(2), 5–30. <https://doi.org/10.15407/ubj89.02.005>
116. Shtemenko, A. V., Collery, P., & Shtemenko, N. I. (2007). Antitumor dirhenium compounds: Structure and mechanism of action. *Anticancer Research*, 27, 2487–2492.

117. Shtemenko, N. I., Chifotides, H. T., Domasevich, K. V., Golichenko, A. A., Babiy, S. A., Li, Z., Paramonova, K. V., Shtemenko, A. V., & Dunbar, K. R. (2013). Rhenium cluster complex with significant anticancer activity and a unique binding mode to DNA. *Journal of Inorganic Biochemistry*, *129*, 127–134. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2013.09.001>
118. Shamelashvili, K. L., Shtemenko, N. I., Leus, I. V., Babiy, S. O., & Shtemenko, O. V. (2016). Interaction of dirhenium(III) compounds with DNA and histone proteins. *Ukrainian Biochemical Journal*, *88*(4), 29–39. <https://doi.org/10.15407/ubj88.04.029>
119. Zagotto, G., Sissi, C., Lucatello, L., Pivetta, C., Cadamuro, S. A., Fox, K. R., Neidle, S., & Palumbo, M. (2008). A novel G-quadruplex ligand with improved selectivity and cellular activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, *51*(18), 5566–5574. <https://doi.org/10.1021/jm800160v>
120. Chauhan, A., Paladhi, S., Debnath, M., Mandal, S., Das, R. N., Bhowmik, S., & Dash, J. (2014). Structural studies and anticancer potential of new G-quadruplex binding agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, *22*(16), 4422–4429. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.05.060>
121. Voronkova, Y. S., Babiy, S. O., Ivans'ka, L. V., Shtemenko, O. V., & Shtemenko, N. I. (2015). Anticancer activity of dirhenium(III) compounds: Interaction with cellular DNA. *Ukrainian Biochemical Journal*, *87*(1), 45–54. <https://doi.org/10.15407/ubj87.01.099>
122. Leus, I. V., Klenina, I. O., Zablotska, K. A., Golichenko, O. A., Shtemenko, O. V., & Shtemenko, N. I. (2011). Cytotoxicity of dirhenium(III) compounds in human leukemia cells. *Biopolymers and Cell*, *27*, 465–471. <https://doi.org/10.7124/bc.000119>
123. Leus, I. V., Shamelashvili, K. L., Skorik, O. D., Tretyak, S. Y., Golichenko, O. A., Shtemenko, O. V., & Shtemenko, N. I. (2012). DNA binding properties of rhenium cluster compounds. *Ukrainian Biochemical Journal*, *84*(3), 72–81.
124. Величко, О. В., Штеменко, Н. І., Шамелашвілі, К. Л., & Штеменко, О. В. (2017). Дослідження взаємодії кластерних сполук ренію(III) з нуклеїновими кислотами. *Питання хімії і хімічної технології*, (3), 4–9.

125. Pont, I., Gonzalez-Garcia, J., Inclan, M., Reynolds, M., Delgado-Pinar, E., Albelda, M. T., Vilar, R., & García-España, E. (2018). Tuning selectivity for parallel G-quadruplex DNA using polyamine-functionalized ligands. *Chemistry – A European Journal*, 24(42), 10850–10858. <https://doi.org/10.1002/chem.201802077>

126. Shtemenko, N. I., Zabitskaya, E. D., Berzenina, O. V., Yegorova, D. E., & Shtemenko, A. V. (2008). Liposomal forms of rhenium cluster compounds: Enhancement of biological activity. *Chemistry & Biodiversity*, 5(8), 1660–1667. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200890153>

127. Esfahani, N. H., Salami, F., Saberi, Z., Karami, K., Lighvan, Z. M., Ramezani, M., Alibolandi, M., Farzad, S. A., & Khayamian, T. (2019). Development of G-quadruplex DNA-targeted PEGylated liposomes containing doxorubicin: In vitro and in vivo evaluations. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 176, 70–79. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.12.050>

128. Tian, Q., Fan, Y., Hao, L., Wang, J., Xia, C., Wang, J., & Hou, H. (2021). A comprehensive review of calcium and ferrous ions chelating peptides: Preparation, structure and transport pathways. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 63, 4418–4430. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.2001786>

129. El Hajj, S. (2022). *Methodologies for screening metal-chelating peptides in protein hydrolysates for their antioxidant properties* [Master's thesis, Université de Lorraine]. Chemical and Process Engineering.

130. Rodzik, A., Pomastowski, P., Sagandykova, G., & Buszewski, B. (2020). Interactions of whey proteins with metal ions. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(6), 2156. <https://doi.org/10.3390/ijms21062156>

131. Wu, G. (2010). *Amino acids: Biochemistry and nutrition* (1st ed.). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/b14661>

132. Sóvágó, I., Várnagy, K., Lihi, N., & Grenács, Á. (2016). Coordinating properties of peptides containing histidyl residues. *Coordination Chemistry Reviews*, 327–328, 43–54. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2016.04.015>

133. Farkas, E., & Sóvágó, I. (2017). Metal complexes of amino acids and peptides. In F. Zubricka (Ed.), *Amino acids, peptides and proteins* (Vol. 41, pp. 100–151). The

Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/9781782626619-00100>

134. Sóvágó, I., & Ósz, K. (2006). Metal ion selectivity of oligopeptides. *Dalton Transactions*, 2006(32), 3841–3854. <https://doi.org/10.1039/B607515K>

135. Sigel, H., & Martin, R. B. (1982). Coordinating properties of the amide bond. Stability and structure of metal ion complexes of peptides and related ligands. *Chemical Reviews*, 82(4), 385–426. <https://doi.org/10.1021/cr00050a003>

136. Pearson, R. G. (1963). Hard and soft acids and bases. *Journal of the American Chemical Society*, 85(22), 3533–3539. <https://doi.org/10.1021/ja00905a001>

137. Shimazaki, Y., Takani, M., & Yamauchi, O. (2009). Metal complexes of amino acids and amino acid side chain groups: Structures and properties. *Dalton Transactions*, 2009(38), 7854–7861. <https://doi.org/10.1039/b905871k>

138. Kozłowski, H., Kowalik-Jankowska, T., & Jeżowska-Bojczuk, M. (2005). Chemical and biological aspects of  $\text{Cu}^{2+}$  interactions with peptides and aminoglycosides. *Coordination Chemistry Reviews*, 249(21–22), 2323–2334. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2005.04.027>

139. Гусак, Ю. В., Овчаренко, А. О., Голіченко, О. А., & Штеменко, О. В. (2020). Синтез та стійкість у водних розчинах кластерних сполук диренію(III) з ізoleyцином, серином та проліном. *Питання хімії та хімічної технології*, (6), 38–43. <http://dx.doi.org/10.32434/0321-4095-2020-133-6-38-43>

140. Гусак, Ю. В., Голіченко, О. А., Закатов, В. В., & Штеменко, О. В. (2022). Взаємодія транс-тетрахлоро-ди- $\mu$ -карбоксилатів диренію(III) з дипептидами гліцилового ряду. *Питання хімії та хімічної технології*, (3), 21–25. <http://dx.doi.org/10.32434/0321-4095-2022-142-3-21-25>

141. Shtemenko, N., Pont, I., Husak, Y., Golichenko, A., Blasco, S., Shtemenko, A., & García-España, E. (2021). Cluster dirhenium(III) cis-dicarboxylates with  $\alpha$ -amino acids ligands as mighty selective G4s binders. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 225, 111605. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2021.111605>

142. Гусак, Ю. В., Голіченко, О. А., & Штеменко, О. В. (2024). Спосіб одержання транс-тетрахлоро-ди- $\mu$ -карбоксилатів диренію(III) з дипептидами гліцилового ряду (Патент України № 128030). Державний вищий навчальний

заклад «Український державний хіміко-технологічний університет». Опубл. 13.03.2024, бюл. № 11.

143. Овчаренко, А. О., Гусак, Ю. В., Голіченко, О. А., & Штеменко, О. В. (2019). Синтез та антирадикальна активність цис-тетрахлороди- $\mu$ -амінокарбоксилатів диренію(III). У *XVII Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2019»: тези доповідей* (С. У13). Львів.

144. Гусак, Ю. В., Овчаренко, А. О., Голіченко, О. А., & Штеменко, О. В. (2020). Синтез та властивості комплексної сполуки диренію(III) з ізолейцином. У *Сучасні проблеми хімії: тези доповідей XXI Міжнародної конференції студентів, аспірантів та молодих учених* (С. 78). Київ.

145. Гусак, Ю. В., Овчаренко, А. О., Голіченко, О. А., & Штеменко, О. В. (2021). Синтез та дослідження стійкості у водному розчині тетрахлоро-ди- $\mu$ -гліцил-лейцинатодиреній (III) хлориду. У *XVIII Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2021»: тези доповідей* (С. 39). Львів.

146. Cotton, F.A. (2005). *Multiple Bonds between Metal Atoms*, 3 ed. Springer Science and Business Media.

**ІЧ-СПЕКТРИ СИНТЕЗОВАНИХ КОМПЛЕКСНИХ СПОЛУК  
ДИРЕНІЮ(III) З БІОЛІГАНДАМИ**

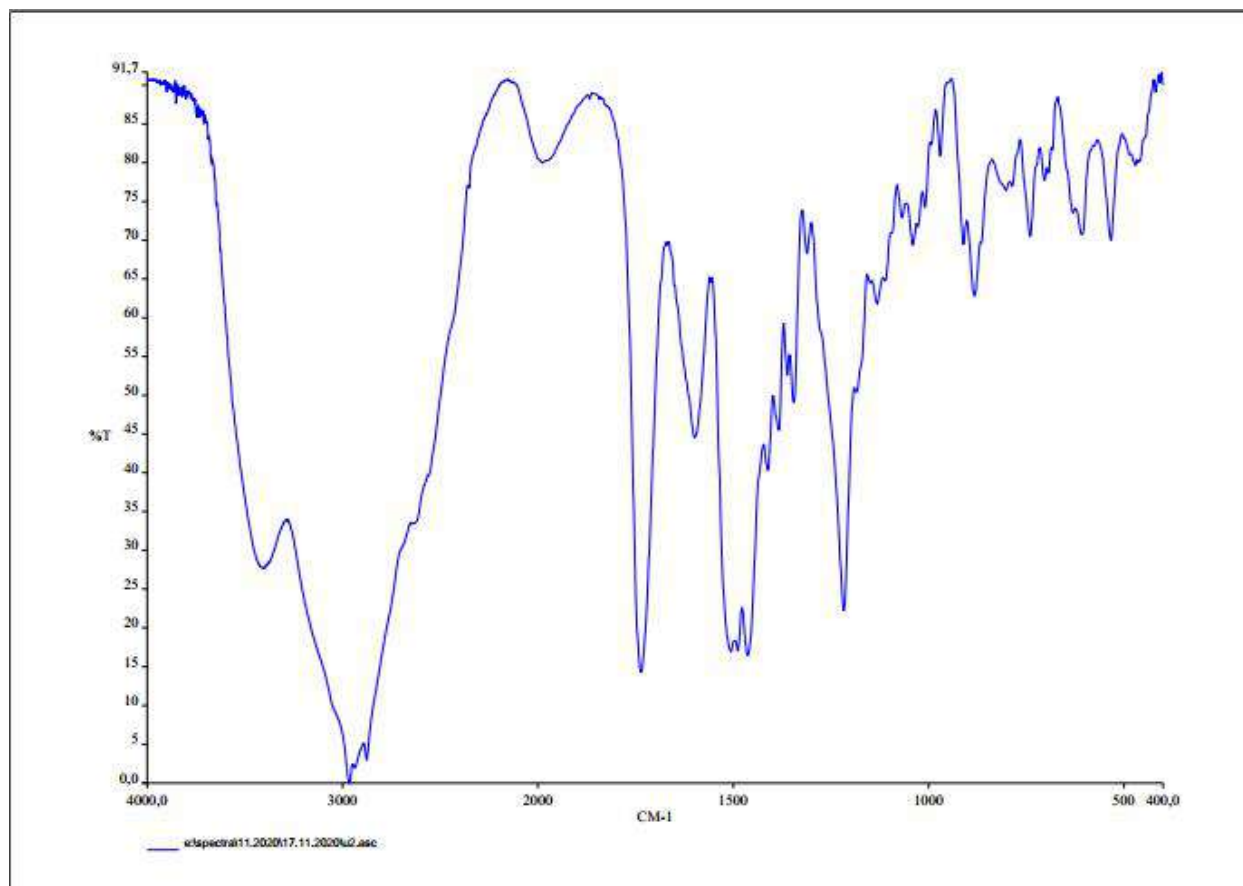


Рис. А. 1 – ІЧ-спектр комплексної сполуки  $\text{cis-}[\text{Re}_2(\text{Ph})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}]\text{Cl}_2$  (I) у KBr

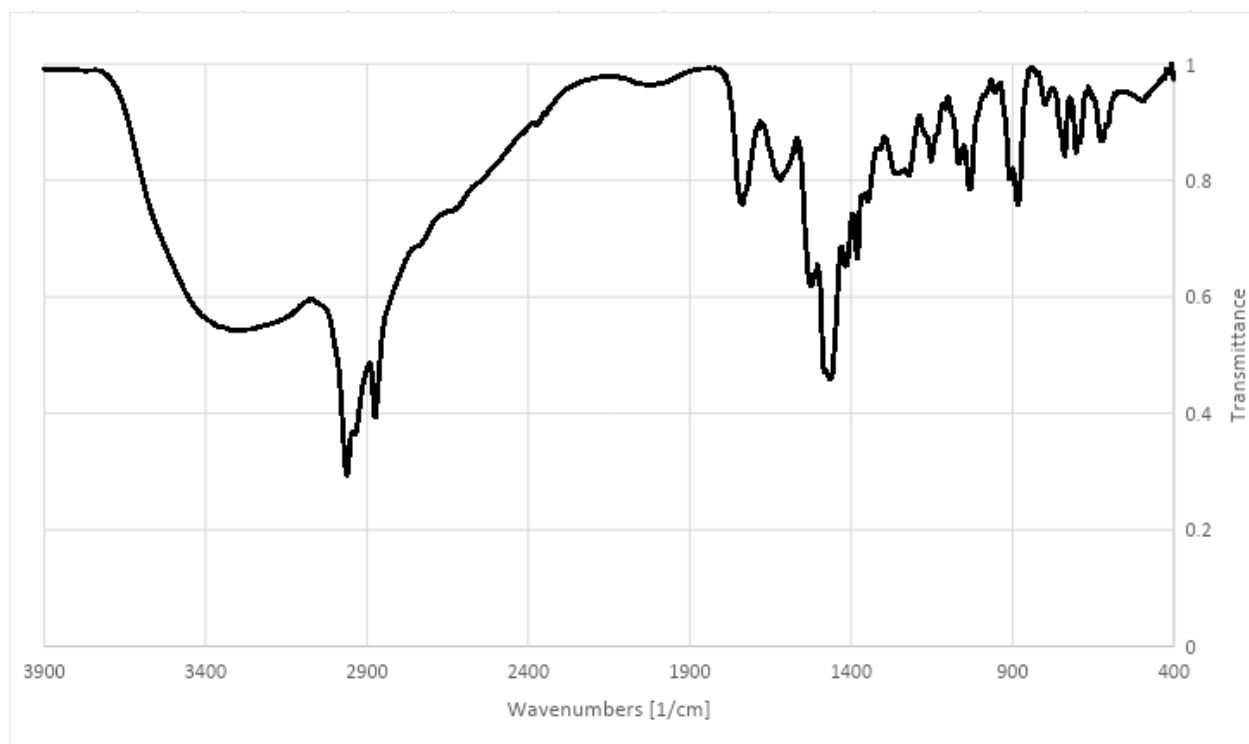


Рис. А. 2 – ІЧ-спектр комплексної сполуки цис-[ $\text{Re}_2(\text{Ser})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}] \text{Cl}_2$  (II) у KBr

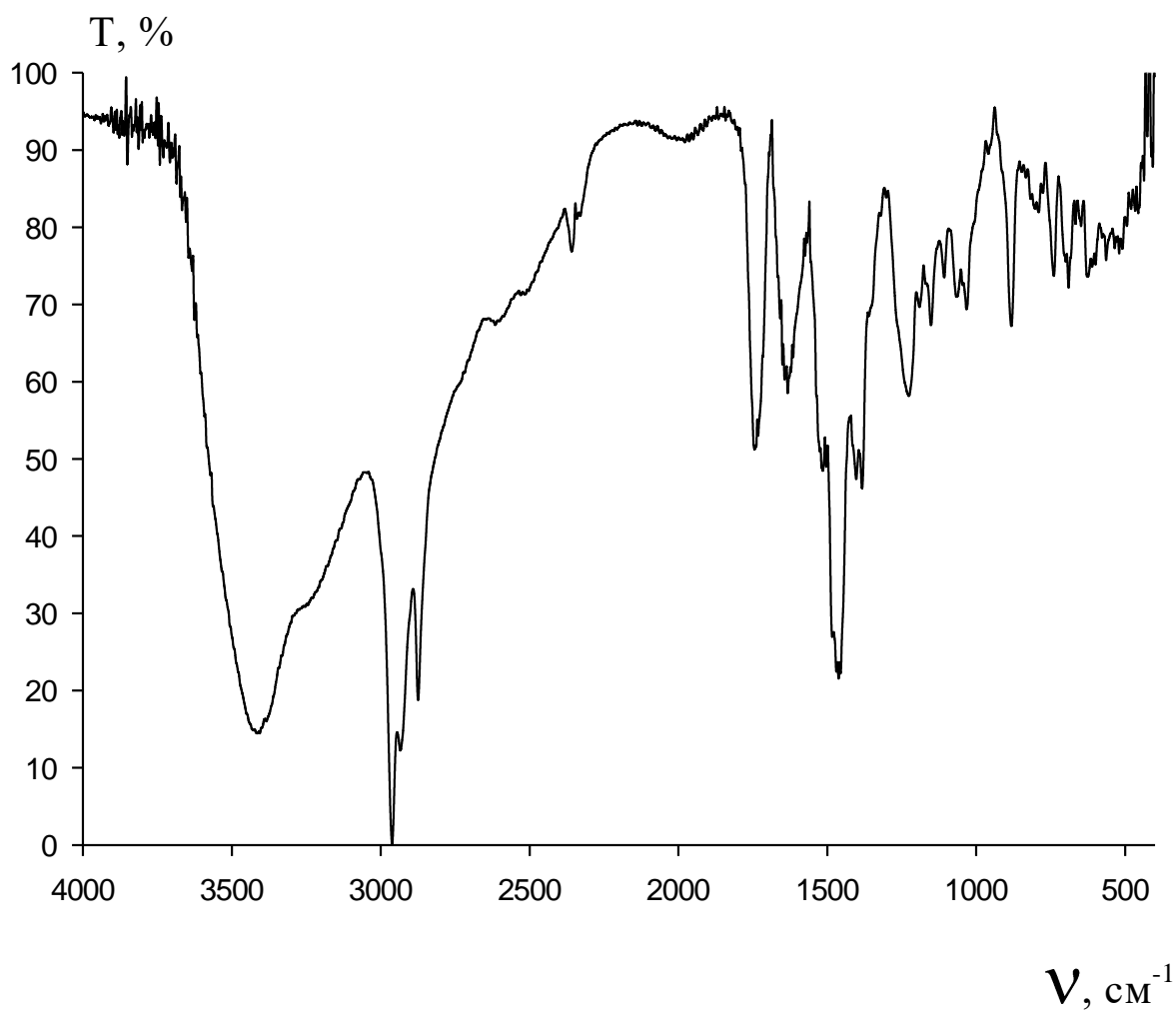


Рис. А. 4 – ІЧ-спектр комплексної сполуки цис-[Re<sub>2</sub>(Asp)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>·2CH<sub>3</sub>CN]Cl<sub>2</sub> (IV) у KBr

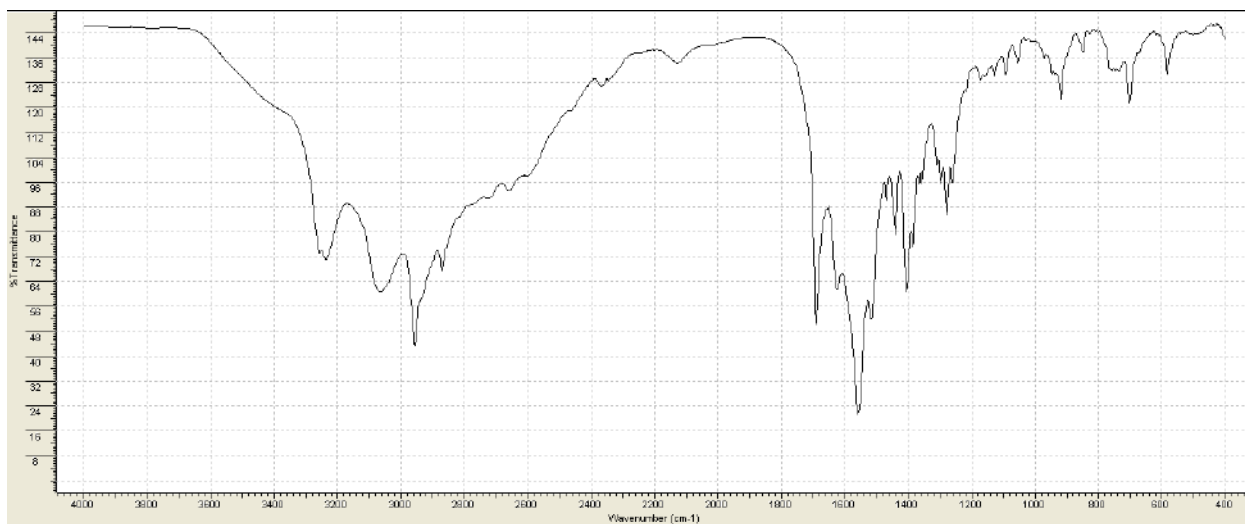


Рис. А. 7 – ІЧ-спектр комплексної сполуки  
транс-[Re<sub>2</sub>(Gly-Leu)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>·(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> (VI) у KBr

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧКИ

1. **Гусак Ю. В.** Синтез та стійкість у водних розчинах кластерних сполук диренію(III) з ізолейцином, серином та проліном / **Ю. В. Гусак**, А. О. Овчаренко, О. А. Голіченко, О. В. Штеменко // Питання хімії та хімічної технології. – 2020. – № 6. – С.38-43. <http://dx.doi.org/10.32434/0321-4095-2020-133-6-38-43>

2. **Гусак Ю.В.** Взаємодія транс-тетрахлоро-ди- $\mu$ -карбоксилатів диренію(III) з дипептидами гліцилового ряду / **Ю.В. Гусак**, О.А. Голіченко, В.В. Закатов, О.В. Штеменко // Питання хімії та хімічної технології. – 2022. – №3. – Р. 21-25 <http://dx.doi.org/10.32434/0321-4095-2022-142-3-21-25>

3. **Y. Husak** Cluster dirhenium(III) cis-dicarboxylates with  $\alpha$ -amino acids ligands as mighty selective G4s binders / N. Shtemenko, I. Pont, **Y. Husak**, A. Golichenko, S. Blasco, A. Shtemenko and E. García-España // Journal of Inorganic Biochemistry. – 2021. – Vol.225. – 111605. – P.1-6 <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2021.111605>

4. Пат. 128030 Україна, МПК (2024.01) C07F 13/00 C01G 47/00. Спосіб одержання транс-тетрахлоро-ди- $\mu$ -карбоксилатів диренію(III) з дипептидами гліцилового ряду [Текст] / **Гусак Ю.В.**, Голіченко О.А., Штеменко О.В. (Україна); заявник та патентовласник Держ. вищ. навч. заклад „Укр. держ. хім. – технол. ун-т”. – № а 2022 00021; заявл. 04.01.22. Опубл. 13.03.2024, бюл. № 11

5. Овчаренко А. О. Синтез та антирадикальна активність цис-тетрахлороди- $\mu$ -амінокарбоксилатів диренію(III) / А.О.Овчаренко, **Ю. В. Гусак**, О. А. Голіченко, О. В. Штеменко // XVII Наук. конф.: тези допов. XVII Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2019». – Львів. – 2019. С. У13.

6. **Гусак Ю. В.** Синтез та властивості комплексної сполуки диренію(III) з ізолейцином / **Ю. В. Гусак**, А. О. Овчаренко, О. А. Голіченко, О. В. Штеменко // Сучасні проблеми хімії: тези допов. XXI Міжнародна конф. студентів, аспірантів та молодих КНУ. – Київ. – 2020. С.78.

7. **Гусак Ю.В.** Синтез та дослідження стійкості у водному розчині тетрахлоро-ди- $\mu$ -гліцил-лейцинодиреній (III) хлориду / **Ю.В. Гусак**, А.О. Овчаренко, О.А. Голіченко, О.В. Штеменко // XVIII Наук. конф.: тези допов. XVIII Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2021». – Львів. – 2021. С. 39.

Сертифікат за участь у двадцять першій міжнародній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії» КНУ-2020

Хімічний факультет  
Київського національного університету  
імені Тараса Шевченка

# СЕРТИФІКАТ УЧАСНИКА

**Гусак**  
**Юлія Володимирівна**

взяв/взяла участь у роботі  
Двадцять першої міжнародної конференції  
студентів, аспірантів та молодих вчених  
"Сучасні проблеми хімії"



Київ,  
20-22.05.2020



Голова оргкомітету  
проф. Ю.М. Волошенко

Сертифікат за прослуховування серії вебінарів «Ресурси Web of Science Group для успішної наукової діяльності» 2020



## Сертифікат

засвідчує, що 21–23 квітня 2020

**Yuliia Husak**

прослухав(ла) серію вебінарів

**«Ресурси Web of Science Group для успішної наукової діяльності»**

Тривалість серії чотири академічні години. Темі вебінарів:

- Джерела наукової інформації: що ми знаємо про коронавіруси
- Можливості ресурсів Web of Science Group Clarivate Analytics для успішної грантової заявки
- Публікації у виданнях, що індексуються у Web of Science: міфи та реальність

Тихонкова Ірина, к.б.н.  
Інформаційно-аналітичні ресурси  
та навчання, Clarivate Analytics

A handwritten signature in blue ink, likely belonging to Irina Tikhonkova, is placed next to her name and affiliation.

