

## РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу

АФАНАСЕНКО Елеонори Вадимівни

*Синтез, структура, біологічна активність супрамолекулярних, координаційних тартрато- малатогерманатів, станнатів*

подану на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 Хімія

Розвиток аніонокоординаційної хімії високозарядних р-елементів Ge(IV) та Sn(IV) значно розширює можливості рішення багатьох фундаментальних та прикладних задач, пов'язаних із селективною взаємодією різних типів катіонів і аніонів, спрямованим синтезом супрамолекулярних солей. Гетероциклічні бісхелатні 1,10-фенантролін (phen), 2,2'-бипіридин поряд із полідентатними дикарбоновими тартратною ( $H_4Tart$ ) та малатною ( $H_3Mal$ ) кислотами є поширеними різними за природою біолігандами. Їх поєднання з есенціальним Ge/Sn та «металами життя» Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) – відкриває перспективу одержання низькотоксичних, близьких за природою до ендогенних комплексів, сполук з широким спектром фармакологічної дії комплексних катіонів і аніонів-синергістів. Тому тема дисертаційного дослідження Е.В. Афанасенко “Синтез, структура, біологічна активність супрамолекулярних, координаційних тартрато- малатогерманатів, станнатів” безсумнівно представляє як теоретичний, так і практичний інтерес. Про **актуальність** теми дисертації свідчить і її зв'язок з престижними науковими програмами, планами і темами кафедри неорганічної хімії та хімічної освіти ОНУ імені І.І. Мечникова, а саме: “Стратегія спрямованого синтезу різних типів біокоординаційних сполук – субстанцій лікарських засобів з широким спектром фармакологічної дії” (2019-2021, № держреєстрації 0119U002195), “Закономірності комплексоутворення та полімеризації як основа розробки сучасних хімічних матеріалів” (№ 01.9.10036875, координується з планом НАН України Наукової ради з проблеми “Неорганічна хімія”).

Дисертаційна робота є обґрунтованим, логічно побудованим, завершеним науковим дослідженням. Вона складається з вступу, шести розділів, загальних висновків, списку літератури (122 джерел). Загальний об'єм роботи 143 сторінки, включаючи 60 рисунків і 11 таблиць. Претензій до оформлення тексту дисертації немає.

**Вступ** містить всі необхідні складові, що стосуються актуальності теми, мети і завдань дослідження, наукової новизни і практичної значущості отриманих результатів, відомостей про особистий внесок авторки дисертації. В цьому розділі добре аргументовані важливість та перспективність досліджень подвійних змішанолігандно-гетерометалічних координаційних сполук з тартрато-, малатогерманатними(станнатними) (IV) аніонами і протонованою формою 1,10-фенантроліну/2,2'-бипіридину та їх комплексами з 3d-металами в якості катіонів.

У першому розділі узагальнені дані літератури про синтез та дослідження хелатів електронних аналогів германію(IV) та стануму(IV), їх здатність утворювати сполуки з гіперкоординованими зв'язками, що відповідають потребам створення різноманітних гібридних органіко-неорганічних структур з заданими каталітичними та біологічними властивостями.

Другий розділ присвячений опису використаних реактивів, методів дослідження сполук, методик синтезу та складу координаційних сполук. Вперше визначено умови (співвідношення розчинників, рН середовища, температура, концентрація реагуючих речовин) для виділення подвійних координаційних сполук з комплексними катіонами і аніонами.

В третьому розділі показано, що поєднання есенціального Ge (IV), «металів життя» Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) та двох типів біолігандів: хелатуючої полідентатної тартратної кислоти та бідентатних гетероциклічних 1,10-фенантроліну/2,2'-біпіридину, призводить до формування супрамолекулярних солей з комплексними 1,10-фенантроліновими/2,2'-біпіридиновими катіонами 3d-металів і тартратогерманатними аніонами. Досліджено вплив синтезованих та ідентифікованих сполук на активність  $\alpha$ -L-рамнозидаз *Penicillium tardum* IMB F-100074, *Eupenicillium erubescens* 248 та *Cryptococcus albidus* 1001.

У четвертому розділі роботи встановлено, що зміна умов синтезу та здатність phen в системі із GeO<sub>2</sub> та H<sub>4</sub>Tart у H<sub>2</sub>O до протонування сприяє утворенню  $[(\mu\text{-O})\{\text{Ge}_2(\text{OH})(\mu\text{-Tart})_2\}_2]^{4-}$ , в якому димерні фрагменти пов'язані містковим атомом оксигену. Скринінг (HPhen)<sub>4</sub>[( $\mu\text{-O}$ ) $\{\text{Ge}_2(\text{OH})(\mu\text{-Tart})_2\}_2]$ ·9H<sub>2</sub>O на прояв ензимефекторної та антибактеріальної дії виявив її високу активність порівняно з іншими сполуками, описаними у третьому розділі через бінарну дію незалежних катіонів та аніонів, і присутність потужного хелатуючого агенту HPhen<sup>+</sup>, здатного блокувати метали в ензимах та зв'язуватися з частинами протеїнів.

У п'ятому розділі подані результати дослідження будови нових тартратостаннатів з ізоструктурним аніоном і різними катіонами 3d-металів з phen загальної формули  $M(\text{phen})_3]_2[\text{Sn}_2(\mu\text{-Tart})_2(\text{H}_2\text{Tart})_2]$  ( $M^{2+} = \text{Fe}, \text{Co}, \text{Ni}, \text{Cu}, \text{Zn}$ ). Встановлено, що утворення тартратостаннатних аніонів з подібним розупорядкуванням конформаційно гнучкого ліганду має закономірний характер і не залежить від 3d-металу в складі катіону. Показано, що біологічна активність охарактеризованих сполук визначається їх структурними та складовими особливостями, природою досліджуваної біосистеми і типами взаємодій у ній: електростатичні, ковалентні, конформаційні та водневі.

Шостий розділ присвячено новим супрамолекулярним солям з комплексними phen катіонами 3d-металів та малатостаннат/германатними(IV)

аніонами. Встановлено, що аніони  $[\text{Sn}(\text{HMal})_2(\text{Mal})]^{3-}$ ,  $[\text{Ge}(\text{HMal})(\text{Mal})_2]^{4-}$  мають подібну структуру, містять однакові форми малатного ліганду  $\text{HMal}^{2-}$  і  $\text{Mal}^{3-}$  та відрізняються лише їх кількістю. Синтезовані супрамолекулярні солі так само, як і досліджені в розділах 3-5 тартратостаннати/германати виявились ефективними в якості активаторів та інгібіторів ензимів для  $\alpha$ -L-рамнозидаз *Penicillium tardum*, *Penicillium restrictum*, *Eupenicillium erubescens* та *Cryptococcus albidus* завдяки особливостям своєї будови.

**Відомості про дотримання академічної доброчесності.** В дисертаційній роботі та наукових публікаціях здобувача відсутні ознаки порушення академічної доброчесності.

**Ступінь обґрунтованості результатів та їх наукова новизна.** Про достовірність та обґрунтованість отриманих результатів та запропонованих дисертанткою підходів та висновків дисертаційного дослідження свідчить депонування структур одержаних сполук в Кембріджській кристалографічній базі даних. Результати біологічних і фізико-хімічних досліджень корелюють між собою. Отримані експериментальні дані обґрунтовані теоретичними розрахунками.

Дисертанткою виконаний великий об'єм роботи і отримано результати і висновки, **новизна і наукова цінність** яких полягає у такому. Вперше отримано наукову інформацію щодо: селективного розпізнавання комплексних тартрато(малато-)германатних аніонів  $[\text{Ge}_2(\text{OH})_2(\mu\text{-Tart})_2]^{2-}$ ,  $[\text{Ge}_2(\text{OH})(\text{H}_2\text{Tart})(\mu\text{-Tart})_2]^{3-}$ ,  $[\text{Ge}_2(\text{OH})(\text{HTart})(\mu\text{-Tart})_2]^{4-}$ ,  $[(\mu\text{-O})\{\text{Ge}_2(\text{OH})(\mu\text{-Tart})_2\}_2]^{4-}$ ,  $[\text{Ge}(\text{HMal})(\text{Mal})_2]^{4-}$ , тартрато(малато-)станнатних аніонів  $[\text{Sn}_2(\mu\text{-Tart})_2(\text{H}_2\text{Tart})_2]^{4-}$ ,  $[\text{Sn}(\text{HMal})_2(\text{Mal})]^{3-}$  комплементарними їм катіонами d-металів з N,N-вмісними органічними біомолекулами з утворенням 21 подвійної супрамолекулярної солі нового типу; визначення впливу структурних та складових особливостей конструкційних металхелатних блоків (катіонів і аніонів) на реалізацію міжмолекулярних нековалентних взаємодій (електростатичних, водневих, стекінг) та утворення кристалічних супрамолекулярних структур; порівняльної характеристики тартрато(малато-)германатів та тартрато(малато-)станнатів, їх будови, біологічної активності; створення методологічної бази для прогнозу потенційної активності майбутніх подвійних металокомплексів.

Пріоритет і новизна отриманих результатів та їх **практичне значення** підтверджено патентом України на винахід. Розроблено методи керованого синтезу змішанолігандно-гетерометальних супрамолекулярних тартрато(малато-)германатів та тартрато(малато-)станнатів, створена база експериментальних даних, необхідних для визначення чинників прояву синтезованими сполуками біологічної активності. Доведено, що поєднання комплементарних металхелатних структурних юнітів (катіонів і аніонів) в складі супрамолекулярних сполук

приводить до синергізму і збільшення механізмів їх антимікробної, ензиматичної дії. Здатність вперше синтезованих супрамолекулярних сполук стимулювати або подавляти синтез життєво важливих речовин, активувати або інактивувати ферменти, нормалізувати процеси життєдіяльності дозволяє віднести їх до «біотиків».

Основний зміст роботи опублікований у дев'яти статтях (сім із них індексуються в наукометричних базах Scopus/WoS) у фахових виданнях, одній монографії та тезах дев'яти доповідей на конференціях, які повністю відбивають основний зміст дисертації. Робота апробована на наукових форумах досить високого рівня.

По роботі є такі зауваження, запитання та побажання:

1. Структурна формула 2,2'-біпіридину (стор. 40) зображена у вигляді *цис*-конфігурації. Однак, з літератури відомо, вказана сполука в вільному (незв'язаному) стані існує у вигляді *транс*-конфігурації.
2. На стор. 79 авторкою стверджується, що "Катіони  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$  у складі неорганічних солей виступають інгібіторами каталітичної активності." Бажано навести посилання на літературні джерела, якщо вони є.
3. Відмічено таке (стор. 81). "Так, сполуки з 1,10-фенантроліном, незалежно від d-металу, проявляють більшу антимікробну активність, ніж 2,2'-біпіридинові." В літературі відомі подібні факти?
4. На стор. 81 та 83 авторка вказує на "один із механізмів інгібування тест-культур". Де саме ці механізми описані?
5. По тексту роботи десятковий роздільник зустрічається у як вигляді крапки, так і коми. Необхідно приводити лише один із двох.

Перелічені зауваження не є принциповими і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи Е.В. Афанасенко.

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації, підтверджується сукупністю досліджень із застосуванням ряду сучасних фізико-хімічних методів (рентгеноструктурний аналіз, мас-спектроскопія, ІЧ-спектроскопія, тремогравіметричний аналіз), аналізу методом побудови поверхонь Хіршфельда, квантово-механічні розрахунки (DFT), методу подвійних серійних розведень в рідкому поживному середовищі для визначення антимікробної активності, методу Davis (субстрат – нарингін) для визначення *a*-L-рамнозидазної активності.

**Загальний висновок по дисертаційній роботі.** Дисертаційна робота Афанасенко Елеонори Вадимівни за актуальністю обраної теми, об'ємом експериментального матеріалу, науковою новизною, практичною значимістю, обґрунтованістю висновків та рекомендацій відповідає вимогам нормативних актів щодо дисертацій, зокрема, Порядку присудження ступеня доктора філософії

та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 року № 44 зі змінами внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України від 21.03.2022 року № 341, а її авторка, Афанасенко Елеонора Вадимівна, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 10 – Природничі науки за спеціальністю 102 – Хімія.

Рецензент:

професор, професор кафедри  
аналітичної та токсикологічної хімії  
Одеського національного університету  
імені І.І. Мечникова, д-р хім. наук

 Хома Р.Є.

Підпис професора Хоми Р.Є. підтверджую.

Підпис громад. Р.Є. Хоми  
посада професора  
**ЗАВІРЯЮ:**  
Проректор ОНУ імені І. І. Мечникова  
Заворожченко О. В.

