

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Репіча Гліба Геннадійовича

"Синтез, будова та спектральні характеристики комплексів Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II), Pd(II), Pt(II), Ag(I) з похідними тіосечовин, гідразонів та тіосемикарбазонів", представлену на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.01 – неорганічна хімія

Координаційні сполуки d-металів, зокрема, металів платинової групи активно досліджуються як основа для створення нових лікарських препаратів. В цьому аспекті важливими задачами є розробка нових методів отримання координаційних сполук, встановлення їх складу, будови, характеристик таких сполук різними методами, що дозволяє робити висновки про їх стійкість в різних умовах, а також дослідження біологічної активності отриманих речовин. Наразі опубліковано велику кількість досліджень біологічної активності координаційних сполук, проте лише в невеликій частині цих робіт проведено систематичне дослідження будови, фізико-хімічних властивостей комплексів та охарактеризовано комплексом фізичних і фізико-хімічних методів дослідження. Крім загальної задачі дослідження біологічної активності координаційних сполук, край важливою є цілеспрямована розробка методів створення сполук, які б проявляли протиракову активність і мали б потенціал для використання у якості складових протиракових препаратів. Таким чином, актуальність дисертаційної роботи Г.Г. Репіча "Синтез, будова та спектральні характеристики комплексів Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II), Pd(II), Pt(II), Ag(I) з похідними тіосечовин, гідразонів та тіосемикарбазонів" не викликає ніяких сумнівів. Актуальність роботи також підтверджується тим, що вона виконувалася відповідно до планів науково-дослідних робіт Інституту загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського НАН України в рамках ряду держбюджетних і конкурсних тем, зокрема, тем "Закономірності

комплексоутворення (синтез, спектрально-структурна характеристика) різнофункціональних, гетерометальних координаційних сполук дорогоцінних та 3d-металів з модифікованими біоактивними лігандами (фосфоновими, гідроксамовими, амінокислотами, карботіоамідами та інш.)" (державний реєстраційний номер 0110U004514, 2011–2015 рр.); "Стратегія і шляхи хімічної гібридизації функціональних систем і речовин" (державний реєстраційний номер 0112U002295, 2012–2016 рр.) та інших.

Мета дисертаційної роботи Г.Г.Репіча полягала в синтезі, дослідженні спектральних та структурних характеристик нових моно-, бі-, та поліядерних координаційних сполук Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II), Pd(II), Pt(II) та Ag(I) з функціонально-заміщеними похідними тіосечовин, гідразонів та тіосемикарбазонів; визначенні факторів, що впливають на склад і будову синтезованих сполук, а також біологічної активності комплексів Pd(II), Pt(II) на основі N-алілтіосечовин.

Дисертаційна робота Г.Г. Репіча є логічним завершеним науковим дослідженням. Вона складається зі вступу, 4 розділів, висновків, додатку (що містить 46 таблиць), списку цитованої літератури (211 найменувань). Робота викладена на 203 сторінках друкованого тексту (включаючи додатки); містить 93 рисунки та 21 таблицю. Об'єм дисертацій відповідає встановленим вимогам до таких робіт.

У вступі дисертації обґрунтовано актуальність роботи, сформульовано мету, завдання, відображено наукову новизну та практичну цінність одержаних результатів.

У першому розділі наведено відомості про способи координації функціонально заміщених похідних ацилгідразонів та тіосемикарбазонів саліцилового альдегіду, проведено аналіз впливу замісників в таких органічних сполуках на будову комплексів з ними, показано можливість реалізації нетипових бі- і, навіть, монодентатних способів координації, в тому числі з утворенням чотиричленних металоциклів, продемонстровано вплив рН середовища, природи металу-комплексоутворювача та функціонально

заміщених фрагментів органічних молекул-лігандів на спосіб їх координації до іонів металу. В цьому розділі також розглянуто незвичайний, з точки зору "вернерівської" теорії, клас π -координаційних сполук, спосіб утворення π -зв'язку і перелічено фактори, які впливають на можливість утворення таких сполук та їх стійкість. На прикладі цисплатину та його аналогів показано використання координаційних сполук в медицині, проаналізовано переваги, недоліки і перспективи подальшого застосування таких сполук для терапії раку. На підставі критичного аналізу даних літератури автором сформульовані основні задачі та мета роботи.

У другому розділі наведено перелік використаних реактивів, методики синтезу та спектральні характеристики вихідних лігандів, описано фізико-хімічні методи дослідження синтезованих координаційних сполук, детально описані методики синтезу комплексних сполук та приведено результати їх елементного аналізу.

У третьому розділі роботи наведено обговорення результатів дослідження. Синтезовано та виділено в кристалічному стані 23 нові комплексні сполуки Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II), Pd(II), Pt(II), Ag(I) з функціонально заміщеними похідними тіосечовин, гідразонів та тіосемикарбазонів. Структуру отриманих сполук встановлено методом монокристалічного рентгеноструктурного аналізу (РСА), більшість комплексів охарактеризовано методами спектроскопії ЯМР ^1H та ^{13}C , методами ІЧ- і електронної спектроскопії, рентгенфотоелектронної спектроскопії, MALDI-TOF мас-спектрометрії. Закономірності утворення сполук певного складу і будови проаналізовано із залученням теоретичних уявлень про транс-вплив та теорію жорстких і м'яких кислот та основ; автором проведено ретельний аналіз спектрів ЯМР, що вигідно відрізняє роботу Г.Г. Репіча від багатьох досліджень в галузі координаційної хімії. Взагалі, третій розділ дисертації створює дуже позитивне враження. Враховуючи глибину аналізу результатів, коректність опису структурних і кристалографічних даних, застосування положень теорії

хімічної будови до інтерпретації експериментальних результатів, можна відмітити, що здобувач має дуже високу теоретичну підготовку.

У четвертому розділі дисертаційної роботи наведено результати експериментальних досліджень впливу π -комплексів Pd(II) і Pt(II), одержаних здобувачем, на пухлинні клітини лінії HeLa "in vitro". Активність сполук оцінювали шляхом цитостатичного/цитотоксичного скринінгу в МТТ-тесті, проведено дослідження впливу синтезованих сполук на розщеплення та зв'язування ДНК плазмиду pUC19 методом електрофорезу в агарозному гелі. Автором порівняно активність ряду комплексів та зроблено певні висновки щодо залежності їх протиракової активності від будови.

В результаті виконання дисертаційної роботи Г.Г Репічем вперше синтезовано та виділено в індивідуальному стані двадцять три комплексні сполуки перехідних металів (Fe, Co, Ni, Cu, Pd, Pt, Ag) з похідними тіосечовин, тіосемикарбазонів та гідразонів. В результаті експериментального дослідження комплексів надійно встановлено способи координації лігандів, показано відмінності у будові комплексних сполук в залежності від будови лігандів і природи іону металу. Охарактеризовано досить нетривіальний 12-ядерний комплекс Ag(I). Методом спектроскопії ЯМР досліджено стабільність комплексних сполук в розчині, зокрема, встановлено, що на відміну від моноядерних π -комплексів Pd(II) та Pt(II), полімерні комплекси Ag(I) є нестійкими при розчиненні в ДМСО. Показано вплив вихідної солі Cu(II), концентрації реагентів, розчинника, рН та присутності гетеролігандів на структуру комплексних сполук Cu(II) з саліциліденгідразоном фенілоцтової кислоти. Синтезовано шість комплексних сполук Fe(III), Co(III), Ni(II), Cu(II), Ag(I) на основі саліциліденгідразону алілтіосемикарбазону, показано, що в комплексах Ni(II) тіонна таутомерна форма ліганду сприяє формуванню октаедричного координаційного поліедру, а тіольна – плоскочватратного. Вперше синтезовано та структурно охарактеризовано три комплекси Ag(I) з тридентатно-хелатною O,N,O-координацією молекул ацилгідразонів саліцилового альдегіду; показано вплив додаткових донорних центрів молекул

лігандів на спосіб їх координації в утворених комплексах. Запропоновано оригінальний підхід до синтезу координаційних сполук Pd(II) на основі полідентатного тієнопіридинілгідразинкарботіоаміду, який полягає у використанні як вихідної сполуки $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$, що містить об'ємні трифенілфосфінові замісники – на думку автора, такі замісники мають створити стеричні перешкоди для полінуклеації іонів металу. Припущення автора було підтверджене, в результаті отримано два комплекси з плоскочватратною формою координаційного поліедру та координацією ліганду в тіольній формі з міграцією подвійного зв'язку поза тієнопіримідиновий цикл. Встановлено цитотоксичну і цитостатичну активність моноядерних n,π -комплексів Pd(II) і Pt(II), які показали високий цитотоксичний ефект при концентраціях порядку 10^{-6} - 10^{-4} М. Знайдено, що всі досліджувані комплекси ефективно зв'язуються і розщеплюють ДНК, що є важливим для створення нових протиракових препаратів.

Як зазначалося вище, загальне враження від роботи Г.Г.Репіча дуже позитивне, але при ознайомленні з текстом виникає ряд питань і зауважень:

1. На мою думку, в роботі бракує узагальнення даних ІЧ-спектроскопії та спектроскопії ЯМР для усіх синтезованих сполук, що дозволило б зробити загальні висновки про вплив координації ліганду (в межах дослідженого ряду) до іону металу на зсув смуг поглинання в ІЧ-спектрі або сигналу в спектрі ЯМР. Такі висновки могли б бути корисними при аналізі будови сполук, для яких не вдається отримати дані рентгеноструктурного аналізу.

2. Автор зовсім не звертає увагу на можливу зміну спектрів ЯМР при зберіганні розчинів або при зміні температури. В експериментальній частині (стор. 51) не вказано, який час проходив між приготуванням розчину для дослідження ЯМР та проведенням такого дослідження, чи зазнавали зразки нагрівання під час приготування розчинів тощо. Можна припустити, що деякі з досліджених сполук зазнають повільних реакцій заміни лігандів на розчинник (диметилсульфоксид), а час напівперетворення таких процесів може бути співставимим з часом проведення експерименту.

3. Вираз "здатність даного ТСК до внутрілігандного перегрупування, можна віднести до факторів, що приводять до утворення змішанолігандних комплексів «непрогнозованої» будови" (стор. 31) здається невдалою спробою пошуку наукової основи для опису отриманих даних, оскільки утворення сполук не прогнозованої будови є скоріше типовим випадком, ніж виключенням. Таким чином, більшість можливих факторів є такими, що ведуть до утворення сполук не прогнозованої будови. Аналогічне зауваження можна зробити до абзацу 2 на стор. 40 та абзацу 1 на стр. 144.

4. Не зрозуміло, як саме автор робив віднесення сигналів в спектрах ЯМР до певного атому.

5. Дисертація і автореферат написані гарною літературною українською мовою, але в тексті зустрічаються невдалі вирази і словосполучення, яких бажано уникати при написанні кваліфікаційної роботи. Наприклад, автор часто вживає словосполучення "ЯМР спектроскопія" – має бути "спектроскопія ЯМР", оскільки це спектроскопія ядерного магнітного резонансу, а не "ядерно-магнітно-резонансна спектроскопія"; "паладієвий комплекс" (стор. 42, 43), "паладієві сполуки" (стор. 150) – має бути "комплекс паладію", "сполука паладію"; "так як" (стор. 151) – має бути "оскільки".

Зазначені зауваження не відіграють принципового значення при загальній позитивній оцінці роботи.

Основний зміст роботи опубліковано у 5 статтях та тезах 7 доповідей, які повністю відображають її зміст. Зміст автореферату є ідентичним зі змістом дисертації.

Дисертаційна робота Г.Г.Репіча "Синтез, будова та спектральні характеристики комплексів Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II), Pd(II), Pt(II), Ag(I) з похідними тіосечовин, гідразонів та тіосемикарбазонів" є завершеною науковою працею, в якій отримано нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують конкретну наукову задачу суттєвого значення в галузі сучасної неорганічної хімії – встановлення залежності будови і спектральних характеристик нових комплексів Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II), Pd(II), Pt(II), Ag(I)

з похідними тіосечовин, гідразонів та тіосемикарбазонів від їх складу і будови органічних лігандів. Практична цінність роботи полягає, в першу чергу, в отриманні нових комплексних сполук, які можуть стати основою перспективних протиракових препаратів. Висновки роботи основані на великому масиві експериментальних даних і вони повністю обґрунтовані. Дисертаційна робота оформлена належним чином, представлений матеріал викладено чітко і ясно, ілюстрації виконані на належному рівні. Опонент не знайшов у тексті випадків плагіату або текстових запозичень.

Дисертаційна робота за актуальністю обраної теми, обсягом експериментального матеріалу, глибиною його осмислення і обговорення, науковою новизною, обґрунтованістю висновків і рекомендацій, якістю оформлення відповідає вимогам п. 9, 11 – 13 "Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника", затвердженого постановою Кабінету Міністрів України 24 липня 2013 р. за № 567, а здобувач – Репіч Гліб Геннадійович – заслуговує присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.04 – неорганічна хімія.

Офіційний опонент

Виконуючий обов'язки завідувача

Відділу пористих речовин і матеріалів

Інституту фізичної хімії ім. Л. В. Писаржевського НАН України

доктор хімічних наук

С.В. Колотілов

22 грудня 2015 року

Підпис д.х.н. Колотілова С.В. засвідчую.

Вчений секретар Інституту фізичної хімії

ім. Л. В. Писаржевського НАН України

кандидат хімічних наук



Л. Ю. Долгіх