

## **ВІДЗИВ**

офіційного опонента на дисертаційну роботу

**Голіченка Олександра Анатолійовича «Синтез, будова та властивості кластерних сполук ренію(III) з біологічною активністю»**, представлену на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.01 – неорганічна хімія.

На теперішній час комплекси перехідних металів широко застосовуються у найсучасніших технологіях. Масштабні дослідження в області координаційної хімії, спрямовані на побудову фундаментальних кореляційних залежностей склад – структура – властивості, призводять до розробки синтетичних стратегій, що дозволяють цілеспрямовано одержувати речовини із заздалегідь прогнозованими корисними властивостями. Враховуючи малі енергозатрати при одержанні координаційних сполук, можливості для створення екологічно оптимальних технологій, можна стверджувати, що цей клас речовин часом має суттєві переваги перед традиційними неорганічними сполуками.

Кількість наукових публікацій, присвячених синтезу та дослідженню нових координаційних сполук постійно зростає. Нажаль, кількість сполук, яким притаманні корисні властивості, що можуть бути застосовані на практиці, складає невелику частку від загального числа одержаних речовин. Саме тому дослідження, які ставлять за мету не тільки синтез та аналіз синтетичного матеріалу, а і спрямовані на пошук можливостей їх практичного застосування, набувають надзвичайної актуальності.

Дисертаційна робота **Голіченка Олександра Анатолійовича** присвячена розробці безавтоклавних синтетичних підходів до отримання біядерних галогенокарбоксилатів ренію (III), побудові кореляційних залежностей типу «будова синтезованих сполук – біологічна активність».

На основі досліджень процесів комплексоутворення синтезованих кластерів із речовинами природного походження, або з такими, що моделюють біогенні сполуки запропоновано моделі біологічної дії кластерних сполук ренію (III).

Незважаючи на те, що в літературі представлено певні відомості про сполуки такого типу, систематичних досліджень у напрямку цілеспрямованого синтезу подібних координаційних сполук та визначенню їх біологічної дії проведено не було.

Головна мета роботи полягала саме у розробці основних принципів безавтоклавного синтезу та взаємоперетворень біядерних галогенокарбоксилатів ренію (III), визначення їх структурних типів і впливу будови одержаних сполук на їх біологічну активність; а також створенні моделі біологічної дії сполук диренію(III) на основі вивчення процесів комплексоутворення з функціональними групами сполук, що мають біогенне походження.

Поєднання у біологічних властивостях сполук диренію(III) низької токсичності із можливостями комплексоутворення з лігандами, які вже мають власну біологічну активність, роблять дослідження в галузі координаційної хімії цього елемента надзвичайно актуальними.

Зважаючи на вищезгадані аргументи, тему дисертаційної роботи можна, безсумнівно, вважати важливою та актуальною як з точки зору фундаментальної науки, так і з прикладних аспектів.

Дисертація являє собою обґрунтоване, логічно побудоване, завершене наукове дослідження. Вона складається з анотації, вступу, 6 розділів, висновків, списку використаної літератури з 363 найменувань та додатків. Загальний об'єм роботи складає 393 сторінки друкованого тексту, що містять 40 таблиць та 168 рисунків.

У **вступі** (9 сторінок) обґрунтовано тему та актуальність роботи, сформульовано її мету та задачі, відображено наукову новизну та практичну цінність одержаних результатів.

Огляд літератури за темою дисертації, представлений **в першому розділі** (43 сторінки), відображує сучасний стан проблеми. Опубліковані дані щодо вивчених до теперішнього часу координаційних сполук на основі кластерного диренієвого(III) фрагменту. Описано відомі на теперішній час методи синтезу та будова сполук, що містять аніон октагалогенодиренію (III), і мають високу розчинність у полярних органічних розчинниках.

Проаналізовано літературні дані щодо біологічної активності диреній (III) вмісних комплексів та деяких інших перехідних металів.

В кінці розділу обґрунтовано вибір об'єктів дослідження та зроблено висновок про перспективність біологічних досліджень комплексів на основі кластерного угруповання галогенкарбоксилатів диренію (III).

**В другому розділі** (9 сторінок) охарактеризовано вихідні речовини та наведено їх методики синтезу. Перераховано та коротко охарактеризовано фізичні та фізико-хімічні методи дослідження синтезованих сполук у розчині та твердому стані.

**Третій розділ** (106 сторінок) найбільш об'ємний, він складає більше третини загального обсягу дисертаційної роботи і присвячений опису методик синтезу досліджених сполук, встановленню їх будови та фізичних і фізико-хімічних властивостей.

Детально проаналізовано синтетичні стратегії при отриманні галогенкарбоксилатів диренію (III) різного складу та будови. Основні висновки підтверджено ІЧ спектральними дослідженнями та даними електронної спектроскопії поглинання.

Значна увага приділена аналізу відносної стабільності та можливості взаємоперетворення цис-транс-ізомерних галогенкарбоксилатів диренію

(III). Для оцінки енергетичних характеристик цис-транс-ізомерів проведено квантовохімічні розрахунки модельної форміат-вмісної похідної диренію (III). Встановлено, що енергія транс-ізомеру суттєво нижча ніж цис-ізомеру.

Описано синтез кластерних сполук ренію з «природними» лігандами – феруловою та індоліл-3-оцтовою кислотами, а також з деякими протеїногенними амінокислотами. Хоча для комплексних сполук ренію з протеїногенними амінокислотами не вдалося одержати придатні до рентгеноструктурного аналізу монокристали, автор вдало застосував сукупність фізичних методів дослідження для встановлення їх будови.

Розглянуто можливість взаємодії сполук диренію(III) з реакційними центрами альбуміну, в тому числі з тіловими, імідазольними, карбоксильними та аміногрупами.

Здатність похідних ренію стабілізувати угруповання катіон-радикалів продемонстровано на дослідженнях з солями фульваленів. У цьому випадку структуру доведено методом рентгеноструктурного аналізу.

**Четвертий розділ** (19 сторінок) присвячено дослідженню процесів гідролізу комплексних сполук диренію(III) та встановленню складу гідролітичних форм, що утворюються в водних розчинах внаслідок гідролізу. В якості основного методу дослідження у цьому випадку використано метод електронної спектроскопії поглинання.

Проаналізовано вплив кислотності середовища та температури на перебіг процесів гідролізу. Зроблено висновок про те, що основою цього процесу є послідовна заміна йонів хлору на гідроксильні групи. Встановлено, що введення надлишкової кількості хлорид-йонів уповільнює гідроліз комплексних сполук.

На підставі проведених досліджень запропоновано загальну схему маршруту проходження гідролізу цис-тетрахлориди- $\mu$ -карбоскислатів диренію(III).

I, традиційно, 4 розділ закінчується короткими висновками.

**П'ятий розділ** (71 сторінка) присвячено дослідженню взаємодії комплексних сполук диренію(III) з вільними радикалами. Автор відмічає важливість розробки препаратів, що регулюють концентрацію радикалів у живих організмах. Три добре відомих представника довгоживучих вільних радикалів обрано для досліджень: вердазильний, фенокиський та гідразильний радикали.

Вивчення кінетичних закономірностей перебігу реакції показало, що процес є складним та багатостадійним. Автор робить припущення про існування інтермедіату між комплексною сполукою диренію(III) і радикальною часточкою. На підставі аналізу проведених експериментів зроблено висновок про те, що антирадикальні властивості кластерних сполук диренію(III) обумовлені перш за все наявністю четверного зв'язку реній-реній.

Швидкість процесу взаємодії обумовлена як природою координаційних сполук ренію(III), так і природою досліджених вільних радикалів.

П'ятий розділ завершується короткими висновками.

**Шостий розділ** (39 сторінок) презентує результати вивчення біологічної активності галогенкарбоксилатів диренію (III) по відношенню до альбуміну та ДНК. Вивчалися цис- та транс- форми досліджуваних сполук. Проведені дослідження *in vivo* виявили помірний антиканцерогенний ефект – гальмування розвитку пухлини щурів у випадку використання цис-тетрахлоридо- $\mu$ -карбоксилатів становило до 52%. Але окреме введення цих сполук з феруловою кислотою та індоліл-3-оцтовою кислотою приводило до майже повного гальмування розвитку новоутворення, що, за думкою автора, доводить важливість використання «природних» лігандів, які мають власну біологічну активність.

Показано, що в процесі взаємодії кластерних сполук ренію з альбумінами утворюються комплекси типу «білок – комплексна сполука ренію (III)»

Результати досліджень, представлених у шостому розділі, підсумовано у коротких висновках.

**Висновки по результатах дисертаційної роботи** (4 сторінки) резюмують основні результати роботи та викладені у 11 пунктах.

Слід відзначити високий рівень та якість інтерпретації отриманих результатів. Широке застосування сучасних фізичних методів дослідження дозволяє стверджувати, що основні наукові положення, висновки та рекомендації, сформульовані у дисертації, достатньо обґрунтовані та є достовірними.

Здобувачем виконано фундаментальне наукове дослідження та одержані **нові наукові результати** серед яких, як найбільш суттєві, можна відмітити наступні:

Розроблено новий метод синтезу комплексних сполук диренію(III), який не потребує екстремальних умов проведення реакції (в тому числі високого тиску при взаємодії в автоклаві) та дозволяє одержувати цільові продукти з високим виходом.

Розроблено методики цілеспрямованого синтезу комплексів диренію(III) з низкою лігандів природного походження, які мають власну біологічну активність, та протеїногенними амінокислотами.

Вперше проведено дослідження гідролізу водорозчинних тетрахлоридокарбоксилатів диренію(III). Визначено їх стійкість при різних температурах та рН, що є важливим при створенні біологічно активних фармацевтичних препаратів.

На прикладі вивчення взаємодії комплексів диренію(III) з вільними радикалами показано, що кластери диренію можуть бути використані як інгібітори процесів вільнорадикального окиснення.

Вперше встановлено зв'язок антиканцерогенної та антиоксидантної дії сполук диренію(III) та їх будови і природи ліганду.

Вперше проведено дослідження сполук диренію(III) з біологічними макромолекулами: альбуміном та ДНК. Доведено, що сполуки ренію взаємодіють з фрагментами ДНК з утворенням поперечних зшивок, що обумовлюють їх протипухлинну дію.

Основні результати роботи опубліковано у 40 статтях, 4 патентах України на винахід та тезах 28 доповідей, які повністю відображають основний зміст дисертації. Роботу апробовано на авторитетних вітчизняних та міжнародних наукових конференціях. Зміст автореферату повністю відповідає змісту дисертації.

При ознайомленні з дисертаційною роботою виникли деякі питання та зауваження:

1. В огляді літератури на стор. 58-59 у таблиці 1.2 автор наводить достатньо великий список відомих на теперішній час галогенкарбоксилатів ренію(III) (35 комплексів) з посиланням на відповідні публікації. Нажаль, увага зосереджується тільки на один структурний аспект, а саме, на довжину четверного зв'язку Re-Re і не наведено дані щодо основних смуг поглинання в ІЧ спектрах та електронних спектрах поглинання. Хоча методи ІЧ спектроскопії та ЕС поглинання використано в роботі як основні для ідентифікації синтезованих сполук. Узальнена таблиця стосовно ІЧ спектральних та ЕСП досліджень дуже б допомогла при порівняльному аналізі одержаних в роботі результатів.
2. При обговоренні ІЧ спектрів синтезованих сполук автор в деяких випадках посилається на відповідні рисунки (наприклад, на стор. 132 та 133). Бажано б було, щоб смуги поглинання, які згадуються у тексті,

були для зручності відмічені і в наведених спектрах. Доцільно також було б наводити і спектри «вільних лігандів» - відповідних карбонових кислот, і спектри їх «простих» солей – для порівняння зі спектрами депротонованих форм лігандів у складі комплексів.

3. Зазвичай при розгляді ІЧ спектральних характеристик координованих карбоксильних груп розглядають частоти, що відповідають симетричним та асиметричним коливанням  $\text{COO}^-$  групи. Більш того, різницю між частотами цих коливань часто використовують як ІЧ спектральний критерій способу координації карбоксильних лігандів. Чомусь автор на стор. 132 наводить тільки низькочастотну компоненту коливань карбоксильних груп без її віднесення, а на стор. 161 стверджується, що в ІЧ спектрі «відсутня друга смуга валентного коливання  $\nu_{\text{ас}}(\text{CO})$ , що є характерним як для алкілкарбоксилатів, так і для амінокарбоксилатів диренію». На наш погляд, цей парадоксальний висновок потребує більш детального пояснення.
4. Внаслідок гідролізу (стор. 204-205) відбувається тільки зниження інтенсивності смуги поглинання і не спостерігається зсуву цієї смуги? Невже продукти гідролізу не поглинають у цій області? Якщо це так, бажано б було це довести окремими експериментами.
5. На наш погляд, дослідження термічних властивостей деяких синтезованих сполук проведено надто докладно, а витрачені зусилля навіть не знайшли ніякого відображення у висновках роботи.
6. Запропоновану будову сполуки  $[\text{Re}_2(\text{Cys})_4\text{Cl}_2]\text{Cl}_4$  (стор. 181), яка передбачає наявність комплексного катіону з зарядом  $4+$  та фактично є електролітом 1:4, бажано б було підтвердити даними по вивченню електропровідності розчинів.
7. Чи враховувалась можливість протікання процесів гідролізу при вивченні синтезованих сполук методом електропровідності водних розчинів? (наприклад, на стор. 155)



8. Для одержання повної інформації про склад часточок, наявних у розчині комплексу диренію з триптофаном, бажано б було навести весь ESI мас-спектр (стор. 165).
9. Деякі дослідження антирадикальної дії синтезованих сполук диренію(III) тривали доволі довго. Наприклад, для  $\text{Re}_2(\text{C}_3\text{H}_7\text{COO})_4\text{Cl}_2$  з вільним радикалом ТФВ - до 34 діб. У такому випадку результати спектральних досліджень коректно було б порівнювати з даними для аналогічного розчину ТФВ без наявності сполук диренію(III).
10. В роботі зустрічаються неточні, невдалі або сленгові вирази, наприклад: «Літературний огляд» (стор. 42), замість «Огляд літератури»; «пояснити наявність можливості» (стор. 120), замість «пояснити можливість»; на рис. 3.14 вказано, що літері R відповідає залишок оцтової кислоти, хоча, судячи з рисунку це - метильна група. Два вживаних терміна «місточковий ліганд» (містковий ліганд) та «почверний зв'язок» (четверний зв'язок) можна назвати «ендемичними», бо знайти їх в інших наукових джерелах не вдалося.

Потрібно відмітити, що вищезгадані зауваження не впливають на цілком позитивне враження від дисертаційної роботи.

Вважаю, що дисертаційна робота **Голіченка Олександра Анатолійовича «Синтез, будова та властивості кластерних сполук ренію(III) з біологічною активністю»**, являє собою завершене наукове дослідження, в якому отримано нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують конкретну наукову задачу суттєвого значення в галузі сучасної координаційної хімії.

Дисертаційна робота за актуальністю обраної теми, обсягом експериментального матеріалу, науковою новизною, обґрунтованістю висновків і рекомендацій повністю відповідає вимогам пунктів 9, 10, 12 та 13 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою

Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року № 567 щодо докторських дисертацій (зі змінами, внесеними згідно з Постановами КМУ № 656 від 19.08.2015 р., № 1159 від 30.12.2015 р. та № 567 від 27.07.2016 р.), а здобувач заслуговує присудження наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.01 – неорганічна хімія.

Офіційний опонент

професор кафедри неорганічної хімії

хімічного факультету Київського національного

університету імені Тараса Шевченка

доктор хімічних наук, професор

В.М. Амірханов

