

**Відгук офіційного опонента
на дисертаційну роботу Боровик Поліни Володимирівни
"Синтез, будова та властивості координаційних сполук Ru(ІІ), Rh(ІІ),
Pd(ІІ), Pt(ІІ) та Ag(I) з N-алілзаміщеними карботіамідами",
представлену на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за
спеціальністю 02.00.01 – неорганічна хімія**

Одним з наукових напрямів сучасної координаційної хімії, що активно розвивається останнім часом, є дослідження комплексів перехідних металів, які б проявляли протипухлинні, протигрибкові, антибактеріальні та противірусні властивості. Задля успішного практичного застосування такі сполуки мають відповідати цілому ряду вимог: вони мають бути низькотоксичними, економічно доступними, а також мають отримуватися з використанням простих, відтворюваних методик синтезу з високими виходами. Останнім часом, значна увага дослідників у цій області присвячена синтезу комплексів Ru(ІІ), Rh(ІІ), Pd(ІІ), Pt(ІІ) та Ag(I) з органічними сполуками, здатними проявляти власну біоактивність, що може знайти відображення у розширенні спектру потенційних біологічних мішеней. Завдяки легкості отримання і модифікації, а також особливостям будови N-алілзаміщені карботіаміди, які здатні формувати стійкі 6-членні хелатні металоцикли із утворенням π -зв'язку з перехідними металами є одними з цікавих лігандних систем для створення біоактивних препаратів. З огляду на це, дослідження направлені на дослідження умов утворення, будови і спектральних характеристик комплексів Ru(ІІ), Rh(ІІ), Pd(ІІ), Pt(ІІ) та Ag(I) з N-алілзаміщеними карботіамідами, біоактивності і взаємозв'язку між досліджуваними функціональними властивостями і особливостями будови комплексів, є важливою і безумовно актуальною задачею сучасної неорганічної хімії.

Про актуальність теми дисертаційної роботи П.В. Боровик свідчить також її зв'язок з планами науково-дослідних робіт Інституту загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського НАН України, зокрема: "Координаційна, медична хімія моно-, бі-, гетерометалічних, різнолігандних

комплексів "металів життя" - Fe, Co, Cu, Mo та цитостатиків - Pd, Rh, Ru, Ga з модифікованими, біоспорідненими та біоактивними молекулами протипухлинної, противірусної, протирезорбційної дії" (державний реєстраційний номер 0116U004025, 2016-2020 рр.); «Розробка нанорозмірних координаційних сполук перехідних і благородних металів з функціями придушення ангіоген-залежного зростання злоякісних утворень в онкології» (державний реєстраційний номер 0118U100114, 2018 р.); «Розробка нових ефективних протипухлинних, антиметастатичних та антибактеріальних об'єктів медичного призначення на основі координаційних сполук Pd, Pt та Ag з похідними тіосечовини та гідроксамових кислот» (державний реєстраційний номер 0118U005465, 2018 р.); «Розробка нових гідроксаматних та тіосечовинних комплексів благородних металів з протипухлинною, антиметастатичною та метаболічною функцією як прекурсорів лікарських препаратів нового покоління з подоланою резистентністю патогенних клітин до їх дії» (державний реєстраційний номер 0119U103643, 2019 р.), а також з Цільовими комплексними програмами фундаментальних досліджень НАН України: «Різнофункціональні нанорозмірні координаційні сполуки d-металів на основі заміщених тіосечовин та гідроксиімінів» (державний реєстраційний номер 0115U001422, 2015-2019 рр., цільова комплексна програма фундаментальних досліджень НАН України «Фундаментальні проблеми створення нових наноматеріалів і нанотехнологій») та «Функціонально орієнтовані нанорозмірні гетероструктури на основі сполук перехідних металів противірусної, протипухлинної та антибактеріальної дії» (Цільова програма фундаментальних досліджень НАН України «Перспективні фундаментальні дослідження та інноваційні розробки наноматеріалів і нанотехнологій для потреб промисловості, охорони здоров'я та сільського господарства» на 2020-2024 рр.)

Метою дисертаційної роботи П.В. Боровик є розробка синтетичних методів отримання нових координаційних сполук Ru(III,II), Rh(III), Pd(II), Pt(II) і Ag(I) з N-алілзаміщеними карботіоамідами, встановлення їх спектральних характеристик і особливостей кристалічної будови, а також

встановлення впливу особливостей будови комплексів на їх протипухлину активність.

Дисертаційна робота П.В. Боровик охоплює надзвичайно великий обсяг експериментальних даних, а саме дослідження реакції комплексоутворення Ru(ІІ,ІІІ), Rh(ІІІ), Pd(ІІ), Pt(ІІ) і Ag(I) з гетероциклвмісними N-алілтіоамідами, розробку методів синтезу 82 нових комплексів Ru(ІІ,ІІІ), Rh(ІІІ), Pd(ІІ), Pt(ІІ) і Ag(I) з функціонально заміщеними карботіамідами, будову 14 з яких вдалося встановити методом монокристального рентгеноструктурного аналізу, а також вивчення дії досліджуваних комплексів Pd(ІІ) і Pt(ІІ) на клітини меристем *Allium сера*, карциноми Льюіс та мікросфераїди молочної залози MCF-7 і їх взаємодію з молекулами ДНК плазміди pTZ19R.

Дисертаційна робота П.В. Боровик є логічним завершеним науковим дослідженням, що складається з анотації, вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних джерел (167 найменувань), двох додатків. Загальний обсяг дисертації становить 215 сторінок друкованого тексту (з них 24 сторінок – додатки, 19 сторінок – список використаних джерел). Дисертація містить 13 схем, 56 рисунків та 30 таблиць.

У **вступі** дисертаційної роботи обґрунтовано актуальність обраної теми, сформульовано мету та завдання дослідження, представлена наукова новизна та практична значимість отриманих результатів, а також відображенено особистий внесок здобувача.

В першому розділі на основі аналізу даних літератури наведено загальну характеристику координаційної поведінки тіоамідів і заміщених тіосечовин, а також особливості будови хелатних комплексів на їх основі. Розглянуто основні закономірності утворення олефінових π-комплексів з йонами Ru(ІІІ), Rh(ІІ), Pd(ІІ), Pt(ІІ) і Ag(I) і фактори, що впливають на стабільність і особливості будови таких координаційних сполук. Детально проаналізовано літературні відомості щодо біологічної активності комплексів Ru(ІІІ), Rh(ІІ), Pd(ІІ), Pt(ІІ) і Ag(I) з карботіамідами і похідними тіосечовини, зокрема їх цитотоксичні, цитостатичні та проапоптотичні властивості по відношенню до ліній ракових клітин, а також прояву комплексами

антибактеріальної дії. На підставі критично проведеного огляду літератури здобувачем зроблено цілком слушні висновки про необхідність розробки методів синтезу комплексів Ru(III,II), Rh(III), Pd(II), Pt(II) і Ag(I) з N,S- та O,N,S-вмісними N-алілзаміщеними карботіоамідами та N-алілтіосечовинами, дослідження їх біологічної активності і встановлення закономірностей між біологічною активністю комплексів і особливостей їх будови.

Другий розділ характеризує вихідні речовини та методи дослідження синтезованих сполук. В цьому ж розділі наводяться методики синтезу π -комплексів Pd(II), Pt(II) та Ag(I) з бідентатними N-алілзаміщеними тіосечовинами та координаційних сполук Ru(III,II), Rh(III), Pd(II) і Ag(I) полідентатними N-алілтіоамідами.

В третьому розділі описано результати проведення взаємодії вихідних сполук Pd(II) і Pt(II) з бідентатними N-алілзаміщеними тіосечовинами у присутності джерела галогенід йонів (HCl або KBr) з утворенням моноядерних молекулярних n, π -хелатних комплексів зі співвідношенням M:L = 1:1, що містять галогенід йони у внутрішній сфері комплексу. Введення у реакційні суміші KI у випадку Pt(II) веде до утворення аналогічних по будові моноядерних n, π -хелатних комплексів, тоді як у випадку Pd(II) відбувається формування заміщених 1,3-тіазолів, які утворюють іонні асоціати з $[Pd_2I_6]^{2-}$, що підтверджено методами ЯМР спектроскопії і монокристального рентгеноструктурного аналізу. Дослідження кристалічної будови ряду хлоридних та бромідних комплексів Pd(II) і Pt(II) методом рентгеноструктурного аналізу, показало що сполуки є ізоструктурними, а параметри кристалічної решітки збільшуються зі збільшенням йонних радіусів центрального йону і галогенід-аніонів, тоді як відповідні йодидні комплекси Pt(II) кристалізуються в іншій просторовій групі. Встановлено, що плоско-квадратне координаційне оточення йонів Pd(II) і Pt(II) у досліджуваних моноядерних π -координаційних сполуках сформоване атомами сірки тіоамідного угрупування, C1=C2 алільним фрагментом, розміщеним перпендикулярно до площини координаційного поліедру центрального атому, а також двома галогенід-аніонами. Методом рентгеноструктурного аналізу

показано, що при взаємодії Ag^+ з N-алілзаміщеними тіосечовинами утворюються 1-Д координаційні полімери, в яких мономерні фрагменти утворені за рахунок формування 6-членних n,π-хелатних металоциклів з співвідношенням M:L = 1:1, які у свою чергу поєднані у полімерні ланцюжки за рахунок місткової координації $\mu_2\text{-S}$ карботіоамідного фрагменту ліганду і утворення зв'язків $-\text{Ag}-\text{S}-\text{Ag}-$. Дані ЯМР спектроскопії комплексів Ag^+ з N-алілзаміщеними тіосечовинами у ДМСО свідчать про зміну способу координації карботіоаміду з бідентатного в монодентатний спосіб, що очевидно призводить до руйнування полімерної будови комплексів у розчині.

В четвертому розділі описано результати дослідження комплексоутворення $\text{Ru}^{3+,2+}$, Rh^{3+} , Pd^{2+} і Ag^+ з полідентатними гетероцикл-вмісними N,O,S-донорними N-алілтіоамідами. У випадку взаємодії Ag^+ з досліджуваними лігандами в залежності від співвідношення металу і ліганду в реакційному середовищі, а також pH розчину можуть утворюватися різні за складом і будовою комплекси. При співвідношенні M:L = 1:2 у реакційній суміші формуються моноядерні комплекси, у яких координаційна сфера сформована двома атомами кисню гідроксидних груп, двома атомами сірки тіоамідного фрагменту двох N-алілтіоамідів, що координуються з утворенням шестичленних хелатних циклів, а також атому кисню монодентатно координованого нітрат-аніону. При співвідношенні M:L = 1:1 у реакційній суміші формуються комплекси полімерної будови, у яких окрім хелатної O,S-координації N-алілтіоамідів, реалізується місткова координація атому сірки тіоамідного фрагменту і гідроксидних груп до йонів срібла. Внаслідок взаємодії $\text{Ru}^{3+,2+}$, Rh^{3+} і Pd^{2+} із заміщеними N-алілтіоамідами у кристалічному стані виділено комплекси зі співвідношенням M:L = 1:1 і 1:2. Склад і будову комплексів встановлено методами елементного аналізу, ІЧ, ЯМР і електронною спектроскопією. Показано, що у випадку заміщених полідентатних N-алілтіоамідами з йонами $\text{Ru}^{3+,2+}$, Rh^{3+} , Pd^{2+} і Ag^+ формуються комплекси, у яких координації алільного фрагменту не відбувається.

У п'ятому розділі описано результати дослідження впливу n,π-хелатних комплексів Pd(II) і Pt(II) на активність гама-глутамінтрранспептидази

(ГГТ) і встановлено, що на відміну від цисплатину досліджувані комплекси не стимулюють активність ГГТ, що може свідчити про відсутність медикаментозної резистентності. Дослідження сфероїдного росту багатоклітинних сфероїдів MCF-7 у присутності n,π -хелатних комплексів Pd(II) і Pt(II) показали зменшення кількості сфероїдів найменшого розміру з часом і наростання популяції прикріплених клітин. При моніторингу за темпами росту первинної пухлини у присутності досліджуваних комплексів Pt(II) було виявлене зниження об'єму метастатичного ураження, що свідчить про пригнічення метастазування. На основі оцінки впливу n,π -хелатних комплексів Pd(II) і Pt(II) на кількість живих клітин та їх проліферативну активністі з використанням колориметричного тесту для ряду сполук було зафіковано цитотоксичний/цитостатичний ефект.

В **додатах** дисертаційної роботи наведено список публікацій здобувача, експериментальні деталі дослідження комплексів методом рентгеноструктурного аналізу та спекти ЯМР ряду лігандів і комплексів.

В цілому, П.В. Боровик виконана цікава і важлива з наукової та практичної точок зору робота. Дисертантом синтезовано 82 нових комплекси Ru(III,II), Rh(III), Pd(II), Pt(II) і Ag(I) з функціонально заміщеними карбонітіоамідами, будову 14 з яких встановлено методом монокристального рентгеноструктурного аналізу. Дисертантою вперше отримано ряд галогенід-вмісних n,π -хелатних комплексів Pd(II) і Pt(II) з N-алілтіоамідами. Показано, що при спробах отримати комплекси Pd(II) з N-алілтіоамідами і йодид-аніонами при введені у реакційну суміш відбувається формування заміщених 1,3-тіазолів і комплексних аніонів $[Pd_2I_6]^{2-}$. Виявлено антипроліферативну, цитотоксичну та проапоптичну активність хелатних π -комплексів Pd(II) та Pt(II) на моделях *in vitro* та *in vivo* (для сполук Pt(II)), а також здатність нормалізувати метаболічні порушення в пухлинних клітинах.

Практична цінність дисертаційної роботи П.В. Боровик полягає в першу чергу у створенні методик цілеспрямованого синтезу ряду комплексів Ru(III), Rh(III), Pd(II) та Ag(I) із заміщеними N-аліл карбонітіоамідами. Отримані у роботі експериментальні результати розширяють відомості про реакційну

заміщених N-аліл карботіоамідами, а також про спектральні характеристики досліджуваних комплексів. Для ряду n,π-хелатних комплексів Pd(II) і Pt(II) виявлено ефективну протипухлинну, антипроліферативну, антиметастатичну, цитотоксичну та проапоптичну активність на моделях *in vitro* та *in vivo*.

Дослідження представлені у дисертаційній роботі П.В. Боровик проведені на сучасному світовому рівні із застосуванням широкого ряду взаємодоповнюючих фізичних методів дослідження, таких, як електронна, ІЧ-та ^1H , ЯМР спектроскопія, рентгеноструктурний аналіз, MALDI-TOF мас-спектрометрія, термопрограмована деструкція з мас детектуванням та їх достовірність не викликає сумнівів. Дисертаційна робота відзначається великим об'ємом синтетичного експерименту, що виконаний автором; надійною ідентифікацією сполук і проведеною ретельною систематизацією спостережень, а також інтенсивним використанням сучасних інструментальних методів дослідження, що вдало доповнюють один одного.

Дисертаційна робота П.В. Боровик оформлена належним чином і пройшла переконливу апробацію: її результати опубліковані у провідних фахових виданнях у вигляді 4 статей, 2 з яких у виданнях, що індексуються в базі даних Scopus і доповідались на 11 міжнародних та національних конференціях. Автореферат та опубліковані роботи повністю відображають зміст дисертації.

Разом з тим, після ознайомлення з текстом дисертаційної роботи П.В. Боровик виникає ряд запитань та зауважень:

1. Дисертація містить ряд невдало представлених результатів досліджень і неточностей, яких варто було б уникати в кваліфікаційній роботі. Серед них варто відзначити наступні:

- у розділі 3 дисертації, що має назву «n,π-Хелатні комплекси Pd(II) та Pt(II) на основі бідентатних N-алілзаміщених тіосечовин HL¹-HL⁹» детально обговорюється будова, розчинність, термічна стійкість і спектральні властивості в тому числі комплексів Ag(I).

- на стор. 82 наведено: «Комплекси **13–17** є ізоструктурними та кристалізуються в триклинній просторовій групі $P\bar{1}\dots$ », хоча з таблиці 3.2 очевидно, що комплекс 17 кристалізується у моноклінній просторовій групі і не може бути ізоструктурним з комплексами 13 - 16.

- на стор. 123-124 наведено «Результати елементного аналізу свідчать, що виділені в твердому стані комплексні Ag(I) з тіоамідами $\text{H}_2\text{L}^{10}-\text{H}_2\text{L}^{12}$ відповідають співвідношенню $M:L = 1:1$ та $1:2$. При цьому, як і в попередньому розділі, схильність іонів Ag(I) до полінуклеації призводить при взаємодії з тіоамідами у співвідношенні $M:L = 1:1$ до утворення біядерних або поліядерних координаційних сполук». Проте на основі даних елементного аналізу не можна відрізнисти мономерний комплекс та його димер або полімер;

2. На стор. 59 наведено, що при реєстрації мас-спектрів методом MALDI-TOF мас-спектрометрією як матрицю використовували синапову кислоту. Синапову кислоту зазвичай використовують як матрицю при реєстрації мас-спектрів пептидів і протеїнів. В той же час використання синапової кислоти при реєстрації мас-спектрів координаційних сполук може бути не віправданим через можливість її взаємодії з центральними атомами у складі комплексу.

3. При наведенні даних MALDI-TOF мас-спектрометрії (Таблиця 3.18, стор. 116) двох полімерних комплексів срібла, які відрізняються лише способом координації нітрат-аніону і наявністю сольватних молекул води у кристалічній решітці, автор наводить формули йонів, що відповідають певним значенням m/z . При цьому, у деяких випадках співвіднесення сигналів, на мою думку, є сумнівним. Так, наприклад, для сигналів з $m/z = 390.0$, які є присутніми в мас-спектрах обох сполук автор в одному випадку ідентифікує утворення моноядерних частинок $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{AgN}_3\text{O}_6\text{S}$, а в іншому біядерних - $\text{C}_4\text{H}_4\text{Ag}_2\text{N}_3\text{OS}_2$.

4. Аналіз спектрів ^1H ЯМР розчинів комплексів срібла **54** і **55** полімерної будови свідчить про зміну способу координації N-алілзаміщеного карботіоаміду при розчиненні з бідентатного у монодентатний спосіб і зникнення координаційного зв'язку між йонами Ag(I) і алільним фрагментом

ліганду, а також формування моноядерних комплексних частинок у розчині. Чи проводилися спроби виділити відповідні моноядерні комплекси срібла з монодентатною координацією N-алілзаміщеного карботіоаміду?

5. Внаслідок взаємодії Pd(II) і Pt(II) з бідентатними N-алілзаміщеними тіосечовинами у присутності хлорид і бромід аніонів утворюються моноядерні молекулярні n,π-хелатних комплекси зі співвідношенням M:L = 1:1, що містять галогенід йони у внутрішній сфері комплексу. Введення у реакційні суміші KI у випадку Pt(II) веде до утворення аналогічних по будові моноядерних n,π-хелатних комплексів, тоді як у випадку Pd(II) відбувається утворення заміщених 1,3-тіазолів та комплексним аніоном $[Pd_2I_6]^{2-}$. Виникає запитання, чи можливо при зміні умов синтезу отримати аналогічний по будові моноядерний n,π-хелатний комплекс Pd(II) з йодид-аніонами у внутрішній координаційній сфері?

6. Однією з задач дисертаційної роботи було встановлення впливу замісників у ліганді на протипухлинну активність комплексів. Чи можливо сформулювати основні закономірності між будовою досліджуваних комплексів (наприклад, наявність певних замісників у N-аліл карботіоамідах, природи центрального йону або галогенід-аніону) та їх протипухлинною активністю?

Зазначені зауваження не знижують високу наукову значимість результатів, отриманих дисертантою і не відіграють принципового значення при загальній позитивній оцінці роботи. Об'єктивність і достовірність наукових результатів визначаються застосуванням широкого комплексу сучасних фізико-хімічних методів дослідження, а висновки представленого дисертаційного дослідження зроблено на основі великого масиву експериментальних даних і є повністю обґрунтованими.

Дисертаційна робота П.В. Боровик є завершеним науковим дослідженням, в якому отримано нові наукові результати, що, на мою думку, в сукупності вирішують важливу задачу розробки нових синтетичних підходів до отримання комплексів Ru(III,II), Rh(III), Pd(II), Pt(II) і Ag(I) з N,S-

та O,N,S-вмісними N-алілзаміщеними карботіоамідами, встановленні їх будови і спектральних характеристик, а також впливу особливостей будови досліджуваних сполук на їх протипухлинну активність.

На основі викладеного вище вважаю, що дисертаційна робота "Синтез, будова та властивості координаційних сполук Ru(III), Rh(III), Pd(II), Pt(II) та Ag(I) з N-алілзаміщеними карботіоамідами" за актуальністю обраної теми, науковою новизною, обсягом експериментального матеріалу, глибиною його аналізу, обґрунтованістю висновків, якістю оформлення відповідає вимогам п. 9, 11 – 13 "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого постановою Кабінету Міністрів України 24 липня 2013 р. за № 567 (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 Боровик Поліна Володимирівна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.01 – неорганічна хімія.

Старший науковий співробітник
хімічного факультету
Київського національного університету
імені Тараса Шевченка,
кандидат хімічних наук

А.В. Павліщук



ПЛАНІС
ВЧЕНА
КАРАУЛЬН
15.04