

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», представлена на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.01 – неорганічна хімія.

Функціонально заміщені похідні тіосечовин, гідразонів та тіосемикарбазонів, не зважаючи на їх поширеність у координаційній хімії, викликають зрозумілий інтерес в зв'язку з наявністю у їх складі кількох донорних центрів, що належать до різних функціональних груп, геометричне розміщення яких дозволяє утворювати кілька хелатних циклів в межах однієї комплексної частки. Названі типи органічних сполук добре відомі як ефективні лігандні системи по відношенню до практично всіх металів-комплексоутворювачів і дозволяють цілеспрямовано вивчати фундаментальні питання координаційної (і не лише координаційної) хімії, що пов'язані з встановленням залежностей будова – властивості. Зважаючи на біоактивність розглянутих лігандів як органічних сполук їх комплексоутворення з такими мікроелементами як ферум, кобальт, нікель та купрум може привести до нових біологічно активних препаратів. Введення до складу названих лігандів додатково фрагменту з подвійним C=C зв'язком, здатним утворювати п,л-хелатні координаційні сполуки, далі розширює координаційно-хімічні властивості тіосечовин, гідразонів та тіосемикарбазонів і які можуть виступати каталізаторами в деяких реакціях гідрогенізації, окиснення та полімеризації олефінів. Використання ж таких металів як платина та паладій дозволяє сподіватися на створення нових препаратів з протираковою активністю, які зможуть уникнути надбання резистентності деяких типів пухлин.

З урахуванням сказаного представлена робота, є, безумовно, **актуальною та цікавою як з фундаментальної, так і з практичної точки зору.**

Дисертаційна робота виконана у відповідності з планами НДР Інституту загальної та неорганічної хімії ім. В.І.Вернадського НАН України в рамках держбюджетної теми «Закономірності комплексоутворення (синтез, спектрально-структурна характеристика) різнофункціональних, гетеро металевих координаційних

сполук дорогоцінних та 3d-металів з модифікованими біоактивними лігандами (фосфоновими, гідроксамовими, амінокислотами, карботіамідами та інш.)» (державний реєстраційний номер 0110U004514, 2011–2015 рр.)

Дисертаційна робота Репіча Г.Г. представляє собою добре обґрунтоване, логічно побудоване, завершене наукове дослідження. Вона складається зі вступу, 4 розділів, висновків, додатку (містить 46 таблиць), списку цитованої літератури (211 найменувань). Загальний об'єм роботи складає 203 сторінки друкованого тексту, містить 93 рисунки та 21 таблицю.

Обґрунтування актуальності роботи, формулювання мети та завдань роботи, відображення наукової новизни та практичної цінності одержаних результатів викладено у **вступі**.

Виконаний Репічем Г.Г. огляд літературних даних, наведений у **першому розділі**, повністю відображає стан питання, що вивчається автором. Можна зазначити, що перші узагальнення хімії гідразонів відбулися в середині 70-х, після чого цей клас сполук інтенсивно вивчався як перспективний клас лігандів у координаційній хімії, що дало свої результати у встановленні широкого спектру біологічної активності відповідних комплексів. Окрім того, було показано, що ряд координаційних сполук гідразонів проявляють каталітичні та цікаві люмінесцентні та магнітні властивості. Детально проаналізовано можливі способи координації гідразонів саліцилового альдегіду та різноманітних тіосемікарбазонів з врахуванням кето-енольної таутомерії та особливостей утворення не лише моноядерних, а і поліядерних комплексних сполук. В загальних рисах обговорено можливості утворення π -комплексів деяких металів, зокрема платини(II) та паладію(II), та розглянуто геометрію взаємного розміщення лігандів у межах першої координаційної сфери. Окрема увага приділена стійкості π -комплексів, де олефіновий фрагмент приймає участь в утворенні хелатного металоциклу.

Цікавим із загальної пізнавальної точки зору є розділ 1.5., де розглядаються координаційні сполуки платини та паладію як медичинські препарати, що, власне, стало одним із факторів вибору мети та задач даної дисертаційної роботи. Хотілося б лише зазначити, що у назві цього розділу краще було б обмежитися не «медициною» взагалі, а лише «цитотоксичністю».

На основі проведеного літогляду автор обґрунтував задачі дослідження та окреслив об'єкти. Цілком обґрунтовано автором для досліджень вибрано ряд мікроелементів, а також паладію та платини, що є важливими для хіміотерапії пухлин. Дуже цікавим є також вибір аллілвмісних лігандів та гіпотеза про те, що хелатні π -комплекси платини та/або паладію можуть допомогти у вирішенні проблеми резистентності клітин до протиракових препаратів. . Із літературного огляду логічно витікає також задача по дослідженню цитостатичних властивостей синтезованих комплексних сполук.

В другому розділі наведено перелік використаних в роботі реактивів, описані методики синтезу (зазвичай однотипні) 23 координаційних сполук зазначених металів з вибраними лігандами, які, в свою чергу, були синтезовані за відомими методиками. Деякі з методик синтезу комплексів (напр. 2.12 та 2.18) є оригінальними та характеризують автора як хорошого синтетика. У даному розділі коротко описані також використані автором методи дослідження, наведені дані елементного аналізу усіх синтезованих координаційних сполук.

Третій розділ є базовим у дисертаційній роботі та присвячений детальному аналізу як молекулярної та кристалічної будови синтезованих сполук так і детальній (інколи надто детальній) характеристиці їх спектральних особливостей (^1H - та ^{13}C -ЯМР, ІЧ, ЕСП/ЕСВ та деякі інші). Такий підхід дозволив авторові порівняти будову комплексів у кристалічному стані та у розчині, що є надзвичайно важливим з точки зору використання ряду сполук у ролі цитостатичних препаратів у медицині.

У випадку аллілвмісних тіосечовин було отримано ряд аналогічних π -комплексів паладію та платини очікуваної будови з координованою металом аллільною групою та тіонною сіркою, що було однозначно підтверджено РСтА усіх комплексів. Перший погляд на ЯМР-спектральні характеристики платинових та паладієвих комплексів з однаковими лігандами (2.1 і 2.22 та 2.3 і 2.4) свідчить про їх ніби то однакову поведінку і в розчинах, причому автор може стверджувати, що будова комплексів у кристалічному стані залишається практично незмінною при їх розчиненні. Цікавою виявилася будова 12-ядерного комплексу аргентуму з аллілтіосечовиною HL^2 , будову якої, на жаль, не вдалося встановити у розчині.

Слід зазначити дуже гарне обґрунтування вибору у якості лігандів саліциліденгідразонів нікотинової та ізонікотинової кислот, будова яких подібна до відомого протитуберкульозного препарату фтивазиду. Від таких органічних сполук у комплексі з бактерицидними властивостями аргентуму можна очікувати цікавих біологічних активностей. На жаль, правда, відповідні біологічні дослідження проведені не були.

Експериментальні навички та можливості автора можна гарно побачити, коли аналізувати опис синтезу сполук купруму з гідразонами саліцилового альдегіду. Автором відмічені дуже тонкі нюанси взаємодії між названими лігандами та іонами купруму.

Автором надзвичайно детально (на мою думку, надто детально!) проаналізовані ІЧ-спектри та електронні спектри саліциліденгідразонатів купруму 2.9-2.12, на основі чого зроблені припущення стосовно способу координації відповідних лігандів та будови комплексних часток. Грунтовність зроблених висновків підтверджується їх узгодженістю з даними РСТА. Вельми цікавою є будова сполуки 2.9 з нейтральною та монодепротонованою формами ліганду. Зважаючи на наявність сполуки 2.12 з двічі депротонованим таким же саліциліденгідразоном було б цікаво використати сполуку 2.9 як вихідну для здійснення подальшого депротонування лігандів у координаційній сфері.

Досить цікавими виявилися сполуки аргентуму з саліциліденгідразонами. Це стосується як не зовсім звичних для Ag^+ високих координаційних чисел, так і контактів Ag^+ з атомами карбону.

Логічним продовженням з точки зору вибору лігандів було вивчення саліциліденгідразону аллілтіосемикарбазону, що поєднує в собі обидва вище розглянуті N-аллілтіосечовини та ацилгідразони саліцилового альдегіду. Були вивчені координаційні сполуки таких металів, які є потенційними іонами, що заважають при екстракції платинових металів з розчинів електролітів гальванічного виробництва. Були отримані різноманітні за своїм складом, будовою, та способом координації ліганду сполуки, та прослідкована їх поведінка у розчинах. Так, зокрема, було встановлено перехід октаедричної форми комплексу з нікелем(II) у площинно-квадратну при розчиненні у ДМСО.

Своєрідним заключним хімічним акордом в проведених дослідженнях було вивчення тієнопіримідингідразинкарботіаміду як ліганду в реакціях комплексодутворення з паладієм(II). Можливість таутомерного перегрупування з перенесенням протону гідразинового протону на піримідиновий атом азоту суттєво змінює координаційно-хімічні характеристики гідразинтіокарбамідного угруповання, що і відобразилося в утворенні двох цікавих комплексів. Один з них містить тієнопіримідинове кільце у протонованому по обох атомах азоту стані, а інший – депротоновану по одному з піримідинових азотів. Автору вдалося отримати згадані сполуки у вигляді монокристалів, довести їх будову методом РСтА та показати їх стан у розчині за допомогою ЯМР спектроскопії.

Біохімічні дослідження ряду синтезованих координаційних сполук на пухлинні клітини, що розглянуті у **четвертому розділі**, показали, що однотипні комплекси паладію є більш активними, ніж комплекси платини, що може свідчити про перспективність синтезу та вивчення біоактивності паладієвих комплексів у цьому напрямку. Тут слід зазначити, що автор не обмежився констатацією того факту, що синтезовані ним сполуки на основі аллілтіосечовин проявляють апоптичну дію на пухлинні клітини. Автором було синтезовано додатково дві комплексних сполуки з паладієм та 4-аміно-3-меркапто-5-метилтриазолом, що містять схожі за геометричним розташуванням, але дещо відмінні за хімічними властивостями донорні центри. Було показано, що лише комплекси паладію з аллілтіосечовинами проявляють виражену цитотоксичну дію. Таким чином, не вдаючись в подробиці біохімічних експериментів, можна сказати, що автору вдалося дуже переконливо показати перспективність проведених ним досліджень.

Проведені дослідження, які були виконані дуже детально та методологічно вірно, дозволили авторові зробити ряд цікавих висновків та узагальнень. Однак це було б неможливим без використання сучасних фізико-хімічних методів дослідження, таких як рентгеноструктурний аналіз, поляерна ЯМР-спектроскопія, мас-спектрометрія та ін. Підхід та цілеспрямоване використання великої кількості експериментальних досліджень сучасними методами забезпечило високу достовірність наукових результатів дисертаційної роботи.

На основі одержаних результатів автором зроблено висновки, які дозволяють прогнозувати будову та деякі властивості координаційних сполук, які утворюються за участі похідних тіосечовин, гідразонів та тіосемикарбазонів. Проведені дослідження є оригінальними, являються вагомим науковим внеском в розвиток фундаментальних досліджень проблем координаційної хімії і з успіхом можуть використовуватись у лекційних курсах та практикумах для студентів хімічних спеціальностей. Важливо зазначити, що умови отримання комплексів з саліциліденгідразоном аллілтіосемикарбазону дозволяють використовувати його при екстракції платинових металів, що може стати важливим при їх аналітичному розділенні. Окрім того в роботі було показано, що ряд моноядерних π , π -комплексів паладію та платини проявляють цитотоксичну дію. Таким чином, наукова новизна та практична значимість роботи, що рецензується, не викликають сумніву.

Основні результати роботи опубліковано у 5 статтях у фахових вітчизняних та зарубіжних видань та тезах 7 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 наступні побажання, питання та зауваження:

1. Кут між площиною поліедру у сполуках 2.2-2.4 та лінією олефінового зв'язку C(1)-C(2) виходячи з наведених рисунків аж ніяк не близький до 180° , як це стверджується у тексті дисертації, а скоріше до 90° (с.63 і далі).
2. Перший погляд на ЯМР-спектральні характеристики платинових та паладієвих комплексів з однаковими лігандами (2.1 і 2.22 та 2.3 і 2.4) свідчить про їх ніби то однакову поведінку і в розчинах. Але як пояснити протилежні зсуви сигналів $C^2H=$ протонів у однотипних комплексах паладію та платини – біля $+0,3$ м.ч. для Pd- і біля $-0,85$ м.ч. для Pt-комплексів? При цьому слід зазначити, що у випадку ^{13}C -ЯМР-спектрів відповідних сполук ніяких аномалій не відбувається... Окремий випадок – протони морфолінового кільця. Яким чином можна пояснити перерозподіл інтенсивностей метиленових протонів кільця заторможеністю обертання навколо зв'язку C-N(морф.)? Для яких протонів інтегральна інтенсивність зменшилась до 2 (5,5'

чи 6,6')? Чому такий ефект не спостерігається у вільному ліганді? Як пояснюється різке уширення сигналу карбону C³ у ¹³C-ЯМР-спектрах сполук 2.1-2.4?

3. Сполуки 2.14 і 2.15 синтезуються абсолютно однаковим методикам (навіть вихід однаковий!). Два ліганди – H₂L⁵ та H₂L⁶ – також практично однакові за своїми кислотно-основними властивостями та координаційними можливостями... В чому все ж полягають причини утворення двох принципово різних комплексів із аргентумом?
4. На жаль автором не розглянуто в дисертації вплив контактів Ag⁺ з атомами карбону C3 на перерозподіл електронної густини (довжин зв'язків) у фенільному кільці.
5. Дещо дивують висновки, зроблені автором на основі ПМР спектрів сполуки 2.17 у ДМСО. Так, автор стверджує, що сполука 2.17 при розчиненні у ДМСО набуває червоно-коричневого кольору..., тобто можна припустити, що нікель має плоско квадратне оточення і є діамагнітним, що витікає також із, власне, вигляду ПМР спектру. В той же час автор стверджує, що комплексна частка повністю розпадається у розчині. Що ж тоді забезпечує площинно-квадратне оточення іона металу?
6. Не зрозуміло, що є рушійною силою 100%-го переходу координованого ліганду із тійної в тіольну форму при розчиненні комплексу 2.20 у ДМСО (с.128)?
7. У тексті дисертації є певна кількість помилок, неточностей (напр., поняття сильного та слабого поля у ЯМР спектрах (с.128, 129); інтерпретація поняття внутрішньо-комплексної сполукит (с.85); згадування хіназолінового циклу, якого немає насправді у сполуці (с.138), невдалих фраз (с.22 - «...розширює електроннодонорну здатність...», с.27 - «...in situ відбувається...»)

Перелічені зауваження жодним чином не знижують загального позитивного враження про проведене здобувачем наукове дослідження. Робота виконана на високому експериментальному та теоретичному рівні, що свідчить про відповідну професійну кваліфікацію автора. Дисертація гарно оформлена, в цілому чітко та грамотно написана, легко читається. Автореферат адекватно відображає зміст

дисертації, містить усі необхідні пункти стислого опису дисертації. Загальна характеристика роботи, висновки в дисертації та авторефераті тотожні.

На основі викладеного вище вважаю, що кваліфікаційна робота 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» за актуальністю обраної теми, обсягом експериментального матеріалу, науковою новизною, обґрунтованістю висновків і рекомендацій відповідає п.п. 9, 11, 12 "Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника" (постанова Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567) та всім вимогам Міністерства освіти і науки України щодо кандидатських дисертацій, а здобувач заслуговує присудження наукового ступеня кандидата 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

Р.Д.Лампека

ПІДПИС
ВЧЕННИЙ
КАРАУЛ
21.1

