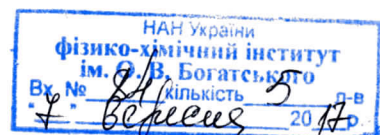


ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Овчаренко Аліни Олександрівни «Синтез та властивості координаційних сполук Re(III) з протеїногенними амінокислотами», поданої до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.01 – неорганічна хімія

Актуальність теми дисертаційної роботи та її зв'язок з державними і галузевими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки та техніки. Комплекси ренію(III), що містять фрагмент Re_2^{6+} , є надзвичайно цікавими об'єктами досліджень у зв'язку із специфічною електронною будовою (містять почверний зв'язок реній-реній) і різноманітними можливостями прикладного використання вказаних сполук. Зокрема, останнім часом комплекси диренію(III) привертають увагу дослідників як потенційні фармакологічні агенти, які проявляють протипухлинну, антиоксидантну, гепато- і нефропротекторну активність. Слід також зазначити, що, наприклад, на відміну від такого широко відомого протипухлинного препарату, як цисплатин, комплекси диренію(III) $Re_2(\mu-O_2CC_2H_5)_2Br_4(H_2O)_2$ і $Re_2(\mu-O_2CC_2H_5)_4(SO_4)$ (є водорозчинним) проявляють не лише значну протипухлинну активність проти меланоми B-16 і саркоми S180 відповідно, але і є відносно малотоксичними сполуками. У свою чергу відомо, що похідне γ -аміномасляної кислоти *cis*- $[Re_2(GABA)_2Cl_4]Cl_2$ є інгібітором розвитку карциноми Герена Т-8 у мишей і призводить до значного збільшення вмісту гемоглобіну. При цьому, інформація про синтез і властивості, у тому числі біологічну активність, виділених в індивідуальному стані комплексів диренію(III) з амінокислотними лігандами украй обмежена, що пов'язано з високою гігроскопічністю і низькою термічною стійкістю амінокислот. Таким чином, тематика дисертаційної роботи А.О. Овчаренко, яка присвячена розробці методів синтезу, встановленню будови і властивостей комплексів диренію(III) з протеїногенними амінокислотами як потенційних біологічно-активних речовин, є безумовно актуальною.

Дисертаційна робота А.О. Овчаренко є фрагментом наукових досліджень кафедри неорганічної хімії ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет» у рамках держбюджетних НДР: «Кластерні сполуки та наноструктурні системи на основі перехідних елементів IV–VII груп для нових біоактивних та функціональних матеріалів» (№ ДР 0111U000111, 2011-2013 рр.), «Синтез та властивості гетерогенних координаційних та гібридних систем і матеріалів» (№ ДР 0111U001121, 2011-2015 рр.), «Координаційні сполуки Re(I,III) та Zr(IV) як основа для синтезу нових біологічно активних речовин та функціональних матеріалів» (№ ДР 0114U002488, 2014-2016 рр.). Дисертант був співвиконавцем вказаних НДР.



Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Аналіз матеріалів дисертації в цілому показує, що всі розділи досліджень виконані на високому професійному рівні та є достовірними, а результати фізико-хімічних досліджень (елементний аналіз, ІЧ-, ЯМР ^1H -, електронна спектроскопія, мас-спектрометрія, кондуктометрія, термогравіметричний аналіз, ТСХ) забезпечили можливість коректного встановлення складу і будови синтезованих комплексів, продуктів їх хімічних і термохімічних перетворень, а також продуктів фрагментації комплексів в умовах мас-спектральних експериментів.

Перелік і порядок розв'язання поставлених завдань логічний і достатній для досягнення поставленої мети. Дисертаційна робота викладена кваліфіковано, усі сформульовані у дисертації висновки і наукові положення базуються на експериментальних дослідженнях, є логічними та витікають з отриманих результатів. Таким чином, достовірність представлених результатів не викликає сумнівів.

Наукова новизна дисертаційних досліджень. Наукова новизна результатів роботи не викликає сумнівів. Серед цікавих і важливих нових результатів досліджень А.О. Овчаренко відзначимо наступні:

- синтез 26 нових комплексів $\text{Re}(\text{III})$ з протеїногенними амінокислотами трьох структурних типів з використанням розробленої автором методики, що дозволяє отримувати цільові продукти в м'яких умовах з виходом 70 – 90 %;
- об'єктивне встановлення будови синтезованих *цис*-тетрахлороди- μ -амінокарбоксилатів диренію(III) і продуктів їх перетворень з використанням спектральних, електрохімічних та препаративних хімічних методів;
- встановлення і спроба інтерпретації відмінностей в гідролітичній стійкості *цис*-тетрагалогеноди- μ -амінокарбоксилатів диренію(III) у фізіологічному розчині залежно від природи амінокислотного ліганду;
- експериментальний доказ прояву комплексами диренію(III) з амінокислотами антирадикальної активності на приклади реакції з 1,3,5-трифенілвердазильним радикалом;
- виявлення здатності амінокарбоксилатів Re_2^{6+} реагувати з білковими макромолекулами на прикладі системи «комплекс Re_2^{6+} – альбумін».

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження. Практичне значення одержаних автором результатів полягає у розроблених препаративних методиках синтезу амінокислотних комплексів диренію(III), які можуть бути використані для одержання комплексів з іншими амінокислотами та їх похідними. Крім того, синтезовані комплекси диренію(III) представляють інтерес як потенційні фармакологічні агенти у протипухлинній терапії. Результати проведених досліджень впровадженні у навчальний процес кафедри неорганічної хімії ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет». Досліджені автором закономірності кінетики взаємодії 1,3,5-

трифенілвердазильного радикалу з амінокислотними комплексами диренію(III) мають, крім практичного, також і теоретичне значення для науковців.

Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 11 наукових праць, в тому числі 6 статей в наукових фахових виданнях (з них 1 – в зарубіжному журналі) та 5 тез доповідей на наукових національних і міжнародних конференціях, подано заявку на патент України на винахід (номер заявки а201611813).

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату, завершеності дисертації в цілому. Дисертаційна робота побудована традиційно і складається із вступу, огляду літератури, чотирьох розділів експериментальної частини, загальних висновків, списку літературних джерел, додатку. Загальний об'єм дисертаційної роботи складає 171 сторінку. Робота ілюстрована 15 таблицями та 69 рисунками. Перелік використаних літературних джерел містить 198 найменувань.

Розділ 1 «Літературний огляд» містить аналіз літературних джерел щодо загальних питань хімії комплексів з почверним зв'язком метал-метал; типах координації амінокислот в комплексах перехідних металів; реакцій заміщення аксіальних молекулярних лігандів в комплексах $\text{Re}_2(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{X}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; біологічної активності координаційних сполук перехідних металів, зокрема комплексів диренію(III). Авторка констатує доцільність і практичну значимість досліджень по синтезу і вивченню властивостей амінокислотних комплексів диренію(III) як перспективних протипухлинних агентів з низькою токсичністю.

Розділ 2 «Вихідні сполуки, матеріали та методи досліджень» є експериментальною частиною роботи та містить дані щодо використаних у роботі вихідних сполук і реагентів, розчинників, опис методик аналізу та дослідження синтезованих сполук, приладів для фізико-хімічних методів аналізу.

Розділ 3 «Синтез та дослідження координаційних сполук Re(III) з протейногенними амінокислотами» включає опис розроблених автором методик синтезу октахлоридиренатів(III) амінокислот складу $(\text{AmH})_2\text{Re}_2\text{Cl}_8$ і амінокислотних комплексів диренію(III) складу *цис*- $[\text{Re}_2(\text{Am})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{L}]\text{Cl}_2$ (Am – відповідна амінокислота, L – CH_3CN , ДМСО, ДМФА), $[\text{Re}_2(\text{Cys})_4\text{Cl}_2]\text{Cl}_4$ (Cys – цистеїн) та результати їх досліджень з використанням методів молярної електропровідності, ЕСП, ІЧ-, ЯМР ^1H -спектроскопії, мас-спектрометрії, термогравіметричного аналізу. У якості вихідного реагенту в синтезах використовували літій перренат LiReO_4 , взаємодія здійснювалася в інертній атмосфері аргону.

Розділ 4 «Дослідження стійкості синтезованих кластерних сполук ренію(III) у водних розчинах» присвячений обговоренню результатів вивчення гідролітичної стійкості амінокарбоксилатів диренію(III) у фізіологічному розчині. Встановлено, що максимально високою гідролітичної стійкістю відрізняється комплекс цистину *цис*- $[\text{Re}_2(\text{Cys-Cys})\text{Cl}_4 \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}]\text{Cl}_2$, а найменшу стійкість виявили комплекси *цис*- $[\text{Re}_2(\text{Met})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}]\text{Cl}_2$ (Met – метіонін),

cis-[Re₂(Thr)₂Cl₄·2CH₃CN]Cl₂ (Thr – треонін) і *cis*-[Re₂(Tyr)₂Cl₄·2CH₃CN]Cl₂ (Tyr – тирозин).

Розділ 5 «Перспективи застосування синтезованих *cis*-тетрахлороди- μ -амінокарбоксилатів диренію(III)» містить результати вивчення взаємодії амінокарбоксилатів диренію(III) з 1,3,5-трифенілвердазильним радикалом (ТФВ) і бичачим сироватковим альбуміном (BSA), що ілюструють можливості використання комплексів диренію(III) як каталізаторів руйнування вільних радикалів (антирадикальні властивості демонструють всі вивчені комплекси) і агентів для координації з білковими молекулами.

За текстом дисертації і автореферату є такі зауваження:

1. Не зрозуміло, чому автор в літературному огляді не цитує завершені дисертаційні роботи, що мають пряме відношення до тематики представленої дисертації, наприклад: Третяк С.Ю. «Взаємодія біядерних кластерів ренію(III), що містять зв'язок метал-метал підвищеної кратності, з вільними радикалами». – Автореф. дис. канд. хім. наук, Дніпропетровськ, 2009.
2. За відсутності прямих структурних даних результати спектральних досліджень мають ключове значення для з'ясування будови комплексів диренію(III). У зв'язку з цим незрозуміло, чому автор не провів реєстрацію ІЧ-спектрів синтезованих комплексів (розділ 3, табл. 3.9) в довгохвильовій області (300 – 250 см⁻¹), де виявляються валентні коливання $\nu(\text{ReRe})$ і $\nu(\text{ReCl})$ важливих структурних фрагментів комплексів. Зокрема, аналіз значень частот коливань $\nu(\text{ReRe})$ в серії комплексів диренію(III) дозволяє оцінити характеристики кратності зв'язку реній–реній.
3. Автор помилково згадує про наявність HS-групи у складі амінокислоти метіоніну комплексу *cis*-[Re₂(Met)₂Cl₄·2CH₃CN]Cl₂ (ст. 95): насправді метіонін містить S-метильну групу.
4. Не зрозуміло, чому автор не використав результати експериментів по гідролізу комплексів *cis*-[Re₂(Am)₂Cl₄·2CH₃CN]Cl₂ (розділ 4) для звичної форми кількісної оцінки процесу, тобто визначення ступеня гідролізу (α , %).
5. Доцільним видається порівняльний аналіз результатів розділу 5.1 роботи А.О. Овчаренко (Взаємодія *cis*-тетрахлороди- μ -амінокарбоксилатів диренію(III) зі штучним радикалом) з даними дисертаційної роботи С.Ю. Третяк, оскільки в обох дослідженнях використовувався ТФВ-радикал. На жаль, таке порівняння автором проведено не було.
6. У тексті автореферату згадується заявка на патент України на винахід (ст. 3, номер заявки а201611813), однак нічого не говориться про предмет цієї заявки. При відсутності назви заявки подібна інформація втрачає сенс.

Слід зазначити, що зроблені зауваження радше мають характер побажань і принципово не впливають на загальну позитивну оцінку роботи А.О. Овчаренко. Поставлені автором мета та задачі дисертаційного дослідження

виконані у повній мірі. Автореферат дисертації як за структурою, так і за змістом відповідає основним положенням дисертації.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці. Методики синтезу комплексів диренію(III) з амінокислотними лігандами, а також результати вивчення фізико-хімічних властивостей синтезованих кластерних сполук диренію(III) можуть бути використані у подальших власних дослідженнях та дослідженнях наукових груп, які працюють в галузі координаційної та фармацевтичної хімії комплексів диренію(III). Окремі представники комплексів диренію(III) з амінокислотами у перспективі можуть бути впроваджені у медичну практику як лікарські засоби з протипухлинною активністю.

Висновок про відповідність дисертації вимогам положення. Таким чином, дисертаційна робота А.О. Овчаренко є закінченим дослідженням з суттєвими елементами наукової новизни, практичним значенням одержаних результатів і добре обґрунтованими висновками. З урахуванням цього вважаю, що дисертація А.О. Овчаренко відповідає усім вимогам, що висуваються до кандидатських дисертацій згідно з п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.01 – неорганічна хімія.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри фармацевтичної хімії
Одеського національного медичного університету,
доктор хімічних наук, професор

