

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Пулі Ангеліни В'ячеславівни «Синтез, будова, властивості координаційних сполук 3d-металів з бенздіазепіна та піридиновими лігандами гідрозид-гідрозонового типу», 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. Як відомо, функціоналізовані похідні піридину, а також їх комплекси з біометалами характеризуються широким спектром біологічної дії і активно досліджуються як потенційні фармакологічні агенти. До сполук вказаного типу відносяться, зокрема, гідрозидні похідні піридину і 1,4-бенздіазепіну, та продукти їх конденсації з карбонільними сполуками (альдегідами, кетокислотами, ізатином), які, в свою чергу, можуть використовуватися як ліганди в синтезі відповідних 3d-металокомплексів. Інформація стосовно хімічних властивостей і біологічної активності таких комплексів на основі піридинових лігандів обмежена, а в разі 1,4-бенздіазепінових похідних взагалі відсутня. Тому тема дисертаційної роботи А.В. Пулі, яка присвячена розробці методів синтезу, встановленню будови, фізико-хімічних властивостей, біологічної активності і можливих перспектив практичного використання комплексів Co(II), Ni(II), Cu(II), Mn(II), Zn(II) на основі бенздіазепіна та піридинових лігандів гідрозид-гідрозонового типу, є безумовно актуальною.

Дисертація А.В. Пулі є фрагментом наукових досліджень кафедри загальної хімії та полімерів Одеського національного університету імені І.І. Мечникова у рамках держбюджетних НДР: «Формування теоретичних основ супрамолекулярної організації компонентів поліфункціональних матеріалів на основі металохелатів органічних кислот та їх похідних» (№ ДР 0113U003069), «Розвиток теорії і практики біокоординаційної супрамолекулярної хімії металокомплексів полідентатних лігандів як спосіб вирішення медико-біологічних проблем» (№ ДР 0115U003206), «Структурно-функціональні принципи генерації нових матеріалів для технічного та біомедичного використання на основі металокомплексів органічних хелантів» (№ ДР 0116U001493). Дисертант був співвиконавцем вказаних НДР.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Аналіз матеріалів дисертації А.В. Пулі показує, що всі представлені розділи досліджень виконані на високому професійному рівні, а наукові положення і висновки дисертації є достовірними і обґрунтованими завдяки використанню сукупності результатів ряду незалежних фізико-хімічних методів аналізу: структурних, спектральних, магнетохімічних, електрохімічних, термохімічних. Коректна інтерпретація отриманих даних забезпечила можливість об'єктивного встановлення складу і будови синтезованих сполук, характеру координації полідентатних лігандів в комплексах, особливостей перетворення комплексів в умовах мас-спектральних



і термохімічних експериментів, взаємозв'язків складу, будови та біологічної активності комплексів.

Таким чином, достовірність представлених результатів не викликає сумнівів.

Наукова новизна дисертаційних досліджень. Наукова новизна результатів роботи не викликає сумнівів. Серед нових важливих результатів досліджень відзначимо наступні:

- отримання 36 нових комплексів Co(II), Ni(II), Cu(II), Mn(II), Zn(II) (12 піридинвмісних і 24 – бенздіазепінвмісних 3d-металохелатів) з використанням розроблених оригінальних методик синтезу;
- встановлення складу і будови координаційних поліедрів синтезованих комплексів з використанням методів EXAFS-, ЕПР-, ІЧ-спектроскопії, мас-спектрометрії, вимірювання магнітної сприйнятливості;
- об'єктивне встановлення структури продукту конденсації гідазепаму (Hydr) з саліциловим альдегідом (HSal) складу $[\text{HydrHSal}] \cdot \text{H}_2\text{O}$ методом РСА;
- виявлення фармакологічних ефектів комплексів як антибактеріальних (комплекси $[\text{CuCl}(\text{HNpv})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ і $[\text{CuCl}(\text{HPrv})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ на основі нікотинοїлгідразону та ізонікотинοїлгідразону піровиноградної кислоти) і анальгетичних агентів (сполуки $[\text{HydrHSal}] \cdot \text{H}_2\text{O}$, $[\text{Ni}(\text{Hydr})_2\text{Cl}_2]$, $[\text{Mn}(\text{Hydr})_2\text{Cl}_2]$), а також оцінка впливу комплексів на активність деяких ферментів.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

Теоретичне значення результатів роботи полягає в розробці загальних принципів синтезу комплексів 3d-металів з бенздіазепін- і піридиновими лігандами гідразид-гідразонового типу. Практичне значення: отримані результати можуть бути корисними при розробці шляхів синтезу 3d-металокомплексів з аналогічними типами полідентатних лігандів. Крім того, результати біологічних тестів дають підстави розглядати деякі з синтезованих комплексів в якості потенційних фармакологічних агентів з антибактеріальною та анальгетичною дією.

Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 13 статей (з них 10 статей у журналах РАН, англomовна версія яких індексується в базі даних «Scopus») та 12 тез доповідей на національних і міжнародних конференціях. В тому числі, результати дослідження були представлені на авторитетних міжнародних Чугаєвських конференціях з координаційної хімії (м. Казань, 2014; м. Нижній Новгород, 2017). Публікації автора в періодичних виданнях з вичерпною повнотою відображають зміст роботи.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату, завершеності дисертації в цілому. Дисертацію побудовано традиційно і включає вступ, 4 розділи, висновки і список літератури. Загальний об'єм дисертаційної роботи складає 164 сторінки.

Розділ 1, «Загальна характеристика, властивості, будова комплексів 3d-металів з гідразонами нітрогенвмісних гетероциклів» – огляд літератури з

проблематики роботи (167 найменувань), включає аналіз відомих даних щодо методів синтезу, будови і біологічної активності комплексів 3d-металів з гідразами нітрогенвмісних гетероциклів. Автор констатує недостатній об'єм існуючої інформації для комплексів Co(II), Ni(II), Cu(II) з піридинолігдразами піровиноградної кислоти та повну відсутність будь-яких даних для комплексів біометалів з бенздіазепіновими похідними, що і забезпечило вибір об'єктів та напрямків досліджень.

Розділ 2 – «Синтез сполук та методи їх дослідження», містить характеристики вихідних сполук, методики синтезу лігандів та відповідних комплексів Co(II), Ni(II), Cu(II), Mn(II), Zn(II), результати аналізу даних ІЧ-, ЯМР ^1H , УФ-спектроскопій, мас-спектрометрії, РСА для сполуки $[\text{HydrHSal}] \cdot \text{H}_2\text{O}$, опис та апаратурне оформлення використаних в роботі методів дослідження, посилання на пакети розрахункових програм.

Розділ 3 – «Координаційні сполуки 3d-металів на основі бенздіазепінвмісних лігандів гідрозид-гідрозонового типу», включає результати досліджень складу, стереохімії і термохімічних перетворень відповідних комплексів з бенздіазепін- і піридиновими лігандами методами спектрального і термічного аналізу, магнетохімії та електрохімії. Слід підкреслити важливий внесок даних експериментів, які отримано методом рентгенівської спектроскопії поглинання (EXAFS, XANES), у встановленні складу і геометрії координаційних поліедрів комплексів.

Розділ 4 – «Функціональні та біологічні властивості комплексів Co(II), Ni(II), Cu(II), Mn(II), Zn(II) з піридин- та бенздіазепінвмісними лігандами гідрозид-гідрозонового типу», присвячено обговоренню результатів вивчення біологічної активності комплексів, які демонструють вплив на каталітичну активність пептидаз (комплексні сполуки Cu(II) з гідазепамом і продуктом його конденсації з піровиноградною кислотою), антибактеріальні властивості (комплекси $[\text{CuCl}(\text{HNPv})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ і $[\text{CuCl}(\text{HIPv})] \cdot \text{H}_2\text{O}$) і анальгетичну дію (сполуки $[\text{Ni}(\text{Hydr})_2\text{Cl}_2]$, $[\text{Mn}(\text{Hydr})_2\text{Cl}_2]$). Зроблено висновок про перспективність використання комплексів $[\text{Ni}(\text{Hydr})_2\text{Cl}_2]$ і $[\text{Mn}(\text{Hydr})_2\text{Cl}_2]$ у медичній практиці в якості анальгетичних агентів.

За текстом дисертації і автореферату є такі зауваження:

1. У розділі 2 (стор. 55) не приведено марку (фірма-виробник) C-, H-, N-аналізатору.
2. Висновок «Індивідуальність та чистоту всіх виділених продуктів комплексоутворення підтверджено сукупністю методів...» (стор. 62) не цілком коректний: по-перше, про яку чистоту (в %) йде мова, по-друге, визначення чистоти продуктів (в першу чергу комплексів) вимагає, у ряді випадків, проведення спеціальних процедур.
3. На жаль, автор не коментує наведене значення температурного інтервалу (130 – 200 °C) процесу дегідратації сполуки $[\text{HydrHSal}] \cdot \text{H}_2\text{O}$. Навіть якщо взяти до уваги участь молекули води в H-зв'язках $\text{OH} \cdots \text{O}$, $\text{NH} \cdots \text{O}$ (дані РСА), зазначені величини є дещо завищеними.
4. Викликає певні сумніви коректність використання термінів «метод спонтанної самозбірки» (стор. 3), «самозбірка» (стор. 52 і далі по

- тексту дисертації). На думку опонента, слід використовувати більш точний в контексті матеріалу роботи термін «темплатний синтез».
5. Викликає подив назва розділу 4 «Функціональні та біологічні властивості ...» – виникає резонне питання: хіба біологічні властивості не є функціональними?
 6. Ще одне питання термінологічного характеру – доречність використання терміна «спрямований синтез» (стор. 142) або «спрямоване створення» (стор. 17). Кожен синтез, який використовується для отримання певного продукту, є спрямованим, так що краще говорити просто про «синтез».
 7. Автор цілком логічно констатує утворення оксидів металів в якості кінцевих продуктів термічного розкладання комплексів в атмосфері повітря (стор. 63, 74, 91, 100), проте не наводить будь-яких експериментальних доказів на користь такого висновку. Також в тексті роботи не наводяться значення втрат маси (експериментальні та розраховані) для відповідних ефектів (наприклад, дегідратації, елімінування HCl, CH₃COOH, CH₃OH, C₂H₅OH) для комплексів **1 – 24**, що не дозволяє об'єктивно оцінити запропоновані віднесення ефектів.
 8. Твердження автора «...одержані в роботі комплекси є більш перспективними в якості анальгетичних засобів, оскільки до їх складу входять «метали життя»» (стор. 139) не очевидно і потребує певної аргументації, або посилання на відповідні літературні джерела.
 9. Представляється доцільним і логічним провести порівняння характеристик анальгетичної активності наведених в табл. 4.2 (стор. 140) сполук ([Mn(Hydr)₂Cl₂], [Ni(Hydr)₂Cl₂], HydrHSal) не тільки з диклофенаком натрію як референт-препаратом, але і з «материнською» речовиною – гідазепамом Hydr, однак такі дані отримані не були.
 10. Найважливішою фізико-хімічною характеристикою нової сполуки як кандидата в лікарські засоби є розчинність у воді, яка в значній мірі визначає біодоступність препарату. На жаль, визначення розчинності для перспективних з точки зору подальшого фармакологічного дослідження комплексів не проводилося.

Слід зазначити, що зроблені зауваження радше мають характер побажань і принципово не впливають на загальну позитивну оцінку роботи А.В. Пулі. 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 Co(II), Ni(II), Cu(II), Mn(II), Zn(II) з лігандами гідрозид-гідразонового типу і результати вивчення фізико-хімічних властивостей синтезованих металокомплексів можуть бути використані у подальших власних дослідженнях та дослідженнях наукових груп, які працюють в галузі координаційної та фармацевтичної хімії комплексів 3d-металів. Результати тестування біологічної активності комплексів можуть

виявитися корисними при створенні нових лікарських засобів з анальгетичною і антибактеріальною дією, а також препаратів, що регулюють активність пептидаз.

Висновок про відповідність дисертації вимогам положення. Таким чином, дисертаційна робота А.В. Пулі є закінченим дослідженням з суттєвими елементами наукової новизни, практичним значенням одержаних результатів і добре обґрунтованими висновками. З урахуванням цього, вважаю, що дисертація А.В. Пулі 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

