

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію Пулі Ангеліни В'ячеславівни  
*«Синтез, будова, властивості координаційних сполук 3d-металів з бенздіазепін-  
та піридиновими лігандами гідрозид-гідрозонового типу»,*

представлену на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук  
за спеціальністю 02.00.01 – неорганічна хімія

Дисертаційну роботу Пулі Ангеліни В'ячеславівни присвячено вирішенню однієї з наукових проблем координаційної хімії – синтезу та дослідженню координаційних сполук життєво важливих 3d-металів з біологічно активними лігандами, гідрозид-гідрозонового типу що містять бенздіазепін- та піридинові фрагменти. Кінцевою метою цих досліджень було розроблення методів синтезу, визначення будови та властивостей координаційних сполук 3d-металів, які можуть стати ефективними щодо регуляції роботи ферментів, а також як основи для створення лікарських препаратів з широким спектром фармакологічної дії.

Координаційні сполуки перехідних металів з гетероциклічними лігандами відіграють значну роль у функціонуванні організмів. Серед них – комплекси заліза з гемоглобіном, міоглобіном та феррітинами; сполуки кобальту у складі коферменту В12; міді – у складі ферменту цитохромоксидази ті білку гемоцианіну; цинку, що входить до складу супероксиддисмутази та однією з найважливіших функцій якого є його участь в реакціях антиоксидантного захисту та метаболізму ретинолу; мангану, що активно впливає на обмін білків, вуглеводів і жирів, посилює дію інсуліну та підтримує певний рівень холестерину в крові.

Гетероциклічні сполуки, у т.ч. піридинвімісні, входять до складу багатьох лікарських препаратів. Молекули одного з представників гетероциклічних біологічно активних сполук – гідазепаму – окрім N- та O-донорних центрів, містять також гідрозидну групу, яка відкриває широкі можливості його використання в реакціях комплексоутворення та як основу для отримання похідних через реакцію конденсації з альдегідами біологічно активних кислот, таких як саліцилової, піровіноградної, нікотинової тощо. Незважаючи на це, в літературі майже відсутні дані щодо синтезу гідрозидних та гідрозонових похідних гетероциклічних піридин- та бенздіазепінових сполук а також їх комплексів з есенціальними металами.

З цієї точки зору дисертаційна робота Пулі А.В. є актуальною і відповідає сучасному науковому рівню та перспективному напрямку досліджень в галузі хімії координаційних сполук.

Представлена робота є частиною серії досліджень, що проводяться на кафедрі

загальної хімії та полімерів Одеського національного університету імені І.І. Мечникова в рамках тем «Формування теоретичних основ супрамолекулярної організації компонентів поліфункціональних матеріалів на основі металохелатів органічних кислот та їх похідних» (№ держреєстрації 0111U003069), «Розвиток теорії і практики біокоординаційної супрамолекулярної хімії металокомплексів полідентатних лігандів як спосіб вирішення медико-біологічних проблем» (№ держреєстрації 0111U003206), «Структурно-функціональні принципи генерації нових матеріалів для технічного та біомедичного використання на основі металокомплексів органічних хелантів» (№ держреєстрації 0114U001493)

За матеріалами дисертації опубліковано 13 статей у наукових журналах та 12 тез доповідей на вітчизняних та міжнародних конференціях. Дисертація написана українською мовою і викладена на 164 сторінках машинописного тексту, вона складається із вступу, 4 розділів, висновків, списку використаних джерел (167 найменувань), містить 57 рисунків та 17 таблиць.

**Обґрунтованість наукових положень, висновків та рекомендацій, які сформульовані і представлені в дисертаційній роботі Пулі А.В. підтверджена та забезпечена цілим рядом комплексних заходів при її виконанні. Зокрема, вмілим підбором використаних методів аналізу, коректністю трактувань отриманих результатів, узгодженням їх з літературними даними, високою ефективністю розроблених методик синтезу нових координаційних сполук 3d-металів з бенздіазепін- та піридиновими лігандами гідразид-гідразонового типу. Необхідно визнати авторські формулювання наукової новизни та практичного значення роботи достатньо чіткими і коректно обґрунтованими.**

В огляді літератури (першому розділі) проведено розгорнутий аналіз літературних даних щодо синтезу та властивостей сполук 3d-металів з гідразонами нітрогенвмісних гетероциклів. Наведено приклади координаційних сполук з біометалами, що характеризуються різноманітністю складу, будови, властивостей, широким спектром біологічної дії. Зроблено висновок про перспективність вивчення їх біологічної активності, оскільки більшість з них є перспективними для застосування в медицині. Зазначено, що бенздіазепінвмісні гідразиди і гідразони раніше не були досліджені в якості активних хелатуючих лігандів по відношенню до біометалів. Також в літературі майже не описані комплекси Co(II), Ni(II), Cu(II) з піридиноїлгідразонами піровиноградної кислоти.



Другий розділ дисертації містить дані про використані в роботі реактиви, методики синтезу і аналізу координаційних сполук, детально представлені методики фізико-хімічних методів дослідження сполук як в розчинах, так і в твердому стані.

У роботі вперше синтезовано та виділено в індивідуальному вигляді 39 комплексних сполук, з них 24 нових бенздіазепінвмісних та 12 піридинвмісних металохелатів з іонами Co(II), Ni(II), Cu(II), Mn(II), Zn(II). Описано синтез та дослідження структури методами ЯМР та рентгеноструктурного аналізу продукту конденсації гідазепаму з саліциловим альдегідом. Синтезовані сполуки досліджено із залученням широкого кола сучасних фізико-хімічних методів дослідження, серед яких ІЧ, ЯМР, ЕПР, СДВ спектроскопія, мас-спектрометрія, рентгенівська спектроскопія поглинання, вимірювання магнітної сприйнятливості та молярної електропровідності, РСА, термогравіметричний аналіз.

Третій розділ присвячений синтезу та дослідженню фізико-хімічних властивостей координаційних сполук 3d-металів на основі бенздіазепін- та піридинових лігандів гідразид-гідразонового типу. Отримані сполуки можна розділити на дві групи. До першої можна віднести комплекси з гідазепамом та продуктами його конденсації з саліциловим альдегідом, ізатином, піровиноградною кислотою, до другої – комплекси з нікотиноїл- та ізонікотиноїлгідразонами піровиноградної кислоти.

Одержано молекулярні комплекси з гідазепамом – неелектроліти, в яких гідразид проявляє себе як хелатуючий бідентатний ліганд, зв'язується через оксиген карбонілу та нітроген аміногрупи в кетонній формі. В залежності від металу було отримано різні типи поліедрів (для Co – тетраedr, для Ni, Mn, Zn – октаедри, для Cu – тригональна біпіраміда). Виявлено, що в залежності від карбонілвмісного фрагменту бенздіазепінові гідразони проявляють різну дентатність, змінюється спосіб їх координації та форма – кетонна (саліциловий альдегід, піровиноградна кислота) та снольна (ізатин) за участю оксиазинової групи в координації.

Проведено порівняльний аналіз хелатуючої здатності бенздіазепінових і піридинових гідразонів піровиноградної кислоти по відношенню до Co(II), Ni(II), Cu(II); встановлено, що їх координація у всіх комплексах відбувається в кето-формі та виявлено відмінності в формуванні координаційних поліедрів в залежності від іону металу. Виявлено особливість Cu(II) як комплексоутворювача, що проявилась на прикладі комплексів з бенздіазепінвмісним гідразоном саліцилового альдегіду та з нікотиноїлгідразоном піровиноградної кислоти: утворення в залежності від умов синтезу моноядерної або біядерної сполуки з містковими ацетатними і хлоридними іонами. Слід відзначити доцільне застосування методу рентгенівської спектроскопії

поглинання (EXAFS, XANES), який дозволив надійно встановити склад координаційного поліедру у випадку, коли отримання монокристалів для РСА є неможливим через низьку розчинність комплексів. Склад координаційних вузлів та будову координаційних поліедрів, які визначали в результаті розрахунків параметрів локального атомного оточення в комплексах, добре узгоджуються з даними ЕПР та СДВ спектроскопії.

У четвертому розділі розглянуто функціональні та біологічні властивості синтезованих комплексів Co(II), Ni(II), Cu(II), Mn(II), Zn(II) з бенздіазепін- та піридинвмісними лігандами.

Досліджено вплив ряду синтезованих сполук на еластазну, колагеназну, фібринолітичну активності пептидаз *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis*. Встановлено, що комплекси Cu(II) з гідазепамом та продуктом його конденсації з піровиноградною кислотою збільшують еластазну активність пептидази в ~3,5 рази. В основному картина впливу досліджуваних комплексів на колагеназну активність пептидази 1 зберігається такою ж, як і на еластазну. При заміні пептидази 1 пептидазою 2 загальна картина і ступінь впливу ефекторів на еластазну і колагеназну активності змінюються. Це свідчить про те, що природа ензиму вносить свій внесок в зміну механізму його взаємодії з субстратом і ефектором. Порівняльний аналіз даних виявив особливості впливу розглянутих комплексів на фібринолітичну активність пептидази 2: збільшення до 145% при використанні комплексів Cu(II) з гідазепамом та продуктом його конденсації з піровиноградною кислотою. Це відповідає оптимальним умовам формування потрібного комплексу: фермент-ефектор-субстрат і реалізації каталітично активної конформації ензиму.

Визначення антимікробної активності проведено на комплексах Cu(II) з нікотиніолгідразоном та ізонікотиніолгідразоном піровиноградної кислоти. Найбільшою чутливістю до них володіли клітини *S. aureus*. Максимальне інгібування росту становило 76,2% - 88,3%. Обидві сполуки досить ефективно затримують розмноження *P. Aeruginosa*. Висока активність досліджених сполук свідчить про доцільність подальшого вивчення біологічної активності даних сполук.

Проведено скринінг ряду синтезованих сполук на прояв аналгетичної активності у дослідях *in vivo* на мишах за методом «корчів», викликаних внутрішньочеревним введенням оцтової кислоти. Одержані результати виявили, що прояв аналгетичної активності в значній мірі залежить від іону металу, складу комплексів, та лігандів.



По роботі можна зробити наступні зауваження:

1. На с. 53-54 (експериментальна частина) при описанні синтезу комплексів з нікотинілоїл- та ізонікотинілоїлгідразоами піровиноградної кислоти варто було зазначити, які саме молярні співвідношення реагентів та які солі металів використовували для отримання кожної сполуки. Наприклад, незрозуміло, з яких солей були отримані комплекси № 31-34;
2. У роботі не обґрунтовано вибір розчинників при синтезі комплексних сполук. Так, у різних випадках використовували спирти – метанол, етанол, ізопропанол. Чи був виявлений певний вплив типу розчиннику на склад та будову отриманих сполук?
3. На с. 65 для порівняння наведені ІЧ-спектри гідазепаму та його комплексу з Ni(II), та зазначено, що комплексоутворення з металом призводить до появи сигналів коливань М-О та М-N при 545 та 458  $\text{см}^{-1}$ . Проте спектр ліганду в області 400-1600  $\text{см}^{-1}$  аналогічний спектру комплексу і містить ті самі смуги. Можливо, сигнали зазначених коливань і присутні у спектрі, але, очевидно, вони накладаються на більш інтенсивні сигнали органічної частини;
4. Чим можна пояснити той факт, що іони Co(II), Cu(II), Zn(II) з продуктом конденсації гідазепаму та ізатину утворюють лише комплекси складу M:L = 1:2, у той час як з іншими лігандами вони переважно утворюють комплекси складу M:L = 1:1 за тих самих умов.
5. Незрозуміло, чому автор вирішив дослідити саме анальгетичну активність бенздіазепінвмісних гідрозид-гідрозонових комплексів. Було б доцільніше з'ясувати, як модифікація гідазепаму та комплексоутворення з 3d-металами впливають на антисудомні та анксиолітичні властивості, які йому притаманні або порівняти їх властивості з аналогами, що вже використовуються.

Вказані зауваження та побажання не можуть заперечити основної суті та основних положень дисертації, вони не зменшують наукової значимості роботи Пулі А.В. Достовірність експериментальних даних, обґрунтованість висновків і практична цінність роботи не викликають сумнівів. Все це свідчить про високу професійну кваліфікацію дисертанта. Результати роботи Пулі А.В. опубліковано у вигляді статей у наукових журналах, які індексуються та реферуються міжнародними наукометричними базами Scopus та Chemical Abstracts Service; а також представлено на багатьох вітчизняних всеукраїнських та міжнародних конференціях. Зміст основних положень дисертації і автореферату по суті ідентичні.

За актуальністю, рівнем наукової новизни, достовірністю отриманих результатів, обґрунтованістю висновків та наукових положень, практичною цінністю **дисертаційна робота відповідає вимогам п.10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника»**, затвердженого **Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013, №567**, а її автор, Пуля Ангеліна В'ячеславівна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.01- неорганічна хімія.

Провідний науковий співробітник  
відділу хімії лантанідів  
Фізико-хімічного інституту  
ім. О.В. Богатського НАН України,  
доктор хімічних наук

Підпис Н.В. Русакової засвідчую  
Вчений секретар  
Фізико-хімічного інституту  
ім. О.В. Богатського НАН України,  
кандидат хімічних наук



*Н.В. Русакова*  
Н.В. Русакова

*Є.В. Шабанов*  
Є.В. Шабанов