

**ВІДГУК****офіційного опонента на дисертаційну роботу****Орисик Світлани Іванівни****"Координаційна хімія ряду 3d, 4d-металів з амбідентатними функціонально заміщеними гідразидами, імінами та карботіоамідами", представлену на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.01 – неорганічна хімія**

Комплексні сполук перехідних металів мають значні перспективи застосування в сучасній фармацевтиці, медицині та агрохімії, матеріалознавстві. Розробка підходів до одержання таких сполук та встановлення факторів, що визначають їх склад, будову (кількість іонів металів в комплексній частці, спосіб зв'язування іону металу з лігандами, конформацію органічних лігандів тощо), а також властивості є важливою задачею неорганічної та, зокрема, координаційної хімії. Важливість дослідження комплексів 3d металів з лігандами, що містять донорні атоми O, N, S, в галузі медичної хімії і фармацевтики обумовлена можливістю моделювання дії металвмісних ферментів та одержанням інформації, важливої для розуміння реакцій, що перебігають в організмах за участю іонів металів. Комплекси 4d металів (метали платинової групи) широко застосовуються в терапії онкологічних захворювань. Дослідження комплексів 4d металів з O,N,S-донорними лігандами важливе для створення нових перспективних цитотоксичних медичних препаратів, а також має потенціал для створення медичних засобів широкого спектру дії. Одержання інформації про закономірності комплексоутворення іонів перехідних металів з O,N,S-донорними лігандами важливе також для матеріалознавства (створення перспективних магнітних та фоточутливих матеріалів, робочих тіл для нелінійного перетворення світла тощо), а також для розробки методів якісного і кількісного визначення таких металів (що важливе, зокрема, для контролю якості медичних препаратів, в синтезі яких використовуються каталізatori – сполуки металів платинової групи).

Враховуючи наведене вище, дисертаційна робота С.І.Орисик є безумовно актуальною, робота має важливе значення для фундаментальної науки та її результати можуть знайти практичне застосування. Актуальність роботи також підтверджується тим, що вона виконувалася в рамках ряду



науково-дослідних робіт Інституту загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського НАН України, а саме, «Атомно-молекулярний дизайн, дослідження нових координаційних сполук платинових та 3-d металів з O,N,S-вмісними полідентатними органічними лігандами» (№ держреєстрації 0106U000507, 2006-2010 рр.); «Закономірності комплексоутворення (синтез, спектрально-структурна характеристика) різнофункціональних, гетерометальних координаційних сполук дорогоцінних та 3d-металів з модифікованими біоактивними лігандами (фосфоновими, гідроксамовими, амінокислотами, карботіоамідами та інш.)» (№ держреєстрації 0110U004514, 2011-2015 рр.); «Стратегія і шляхи хімічної гібридизації функціональних систем і речовин», розділ «Хімічне конструювання гібридних гетероциклічних координаційних сполук платинових та інших металів» (№ держреєстрації 0112U002295, 2012-2015 рр.); «Хімічне конструювання поліядерних металовмісних архітектур з O,N,S-донорними молекулами та похідними фосфонових кислот» – відповідно до конкурсу спільних наукових проєктів НАН України – Російського фонду фундаментальних досліджень за розпорядженням Президії НАН України № 284 від 28.05.2010 (№ держреєстрації 0110U003783, 2010-2011 рр.); «Нові нанорозмірні кардіотонічні координаційні сполуки платинових металів з O,N,S-вмісними фізіологічно активними молекулами для корекції порушень функції серця та судин» (№ держреєстрації 0107U008500, 2007-2009 рр.); «Фізико-хімічні основи синтезу та спектрально-структурна характеристика різнофункціональних нанорозмірних координаційних сполук d-металів» програми «Фундаментальні проблеми наноструктурних систем, наноматеріалів, нанотехнологій» (розділ біонаносистеми; підрозділ № 4.2. фізико-хімічні основи синтезу та формування властивостей наноматеріалів медичного призначення), (№ держреєстрації 0110U003782, 2010-2014 рр.); «Різнофункціональні нанорозмірні координаційні сполуки d-металів на основі заміщених тіосечовин та гідроксиімінів» програми «Фундаментальні проблеми створення нових наноматеріалів і нанотехнологій» (№ держреєстрації 0115U001422, 2015-2019).

Мета дисертаційної роботи С.І.Орисик полягала у в проведенні регіо- і стереоселективного синтезу моно-, бі- та поліядерних координаційних сполук ряду 3d, 4d-металів з O,N,S-вмісними похідними гідразидів, імінів і карботіоамідів, а також в дослідженні особливостей координації лігандів та визначенні факторів і закономірностей, що управляють самозбіркою



відповідних металокомплексів – перспективних об'єктів аналітичної хімії та фармакології.

Дисертаційна робота С.І.Орисик є логічним завершеним науковим дослідженням. Вона складається зі вступу, 6 розділів, висновків, списку використаних джерел (569 найменувань) та 3 додатків. Загальний обсяг дисертації становить 387 сторінки машинописного тексту, вона містить 59 таблиць, 116 рисунків та 27 схем. Об'єм дисертації відповідає встановленим вимогам до таких робіт.

У вступі обґрунтовано актуальність роботи, зазначено об'єкти і методи дослідження, сформульовано мету й задачі роботи, сформульовано новизну й практичне значення отриманих результатів.

У першому розділі автором приведено аналіз даних літератури в галузі координаційної хімії платинових металів та біометалів, зокрема, проведено аналіз і узагальнення відомостей про будову та хімічні властивості комплексних сполук на основі заміщених гідразидів, азометинів, поліфункціональних оксимів і похідних карботіоамідів. Автором проаналізовано різні аспекти застосування таких сполук в медицині, аналітичній хімії. На підставі критичного аналізу літературних даних сформульовано мету роботи та її основні задачі.

Другий розділ роботи присвячено опису експериментальної роботи автора. В розділі наведено перелік використаних реактивів, методики синтезу і аналізу координаційних сполук, зокрема, експериментів з утворення і екстракції іонних асоціатів металів платинової групи з органічними лігандами, описано фізико-хімічні методи дослідження в розчинах та твердому стані, спектральні характеристики. Приведено оригінальні методики розділення платинових металів, визначення Ru(III)/Pd(II) в присутності інших платинових металів.

В третьому розділі проаналізовано результати дослідження реакцій комплексоутворення Ru(III) і Rh(III) з заміщеними гідрازیдами. Показано вплив умов синтезу на склад координаційних сполук. Встановлено залежність способу координації гідразонів від природи іону металу, рН реакційного середовища та співвідношення компонентів (M:L), концентрації реакційних сумішей. Показано, що в кислому та нейтральному середовищах гідразони з донорними замісниками в ароматичному ядрі вступають в реакцію комплексоутворення в амідній таутомерній формі, а гідразиди, які містять



акцепторні замісники в бензольному ядрі, координуються переважно тридентатно як в амідній, так і в імідольній формі. Автором запропоновано пояснення знайдених ефектів.

Для пояснення зміни спектральних характеристик комплексів в залежності від електронної будови лігандів з ряду гідразидів застосовано метод кореляційного аналізу – проведено аналіз із залученням констант Гаммета ( $\sigma_R$ ) та параметрів  $\nu(\text{C}=\text{N})$  або параметру Рака ( $B$ ). Методом ізомольарних серій та зсуву рівноваг визначено константи стійкості комплексів з рядом гідразидів. На основі проведених досліджень автором запропоновано ряд, що описує вплив замісників в лігандах на стійкість комплексів:  $R = n\text{CH}_3- > \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2- > \text{H} > \text{C}_6\text{H}_5- > m\text{CH}_3\text{O}- > \text{C}_5\text{H}_4\text{N}- > n\text{BrC}_6\text{H}_4- > n\text{ClC}_6\text{H}_4- > n\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4-$ .

Автором проведене дослідження комплексних сполук методом рентгенофотоелектронної спектроскопії, на основі чого показано залежність енергії зв'язку  $M3d_{5/2}$  ( $M = \text{Ru}, \text{Rh}$ ) від будови лігандів, способу координації, складу координаційної сфери комплексів.

Досліджено особливості термічного розкладу комплексів  $\text{Ru(III)}$  та  $\text{Rh(III)}$  з заміщеними гідрازیдами, охарактеризовано стадії такого розкладу, проаналізовано склад продуктів на деяких стадіях розкладу.

В цьому ж розділі наведено результати дослідження утворення іонних асоціатів комплексів з основними чи кислотними барвниками, здатних екстрагуватися полярними і неполярними органічними розчинниками, що важливо для створення нових та вдосконалення відомих екстракційно-фотометричних методів визначення платинових металів. На основі проведених досліджень запропоновано метод, який, на думку автора, є найкращим за критеріями чутливості, селективності, інтервалу рН, характеристик досягнення станів насичення та рівноваги. Автором розроблено оригінальні методики екстракційно-фотометричного визначення та розділення  $\text{Ru(III)}$  і  $\text{Rh(III)}$ .

Вивчено вплив умов синтезу комплексів міді(II) з гідрازیдами на тип координації таких лігандів (будову координаційної сфери і геометрію координаційного поліедру іону металу, зокрема, викривлення Яна-Теллера). Знайдено залежність складу комплексів від концентрації реагентів, показано, що в залежності від умов в одній системі можуть утворюватися координаційний полімер або молекулярні сполуки. Автором проведено ретельний аналіз спектральних характеристик комплексів міді(II).



В четвертому розділі досліджено вплив рН та ізомерії функціонально заміщених імінів на спосіб їх координації в комплексах ряду 3d і 4d-металів. Показано, що ліганди типу саліцилальдіміну утворює з іонами перехідних металів комплекси різних типів в залежності від рН, залежність складу комплексів з похідними гідроксиімінооцтових кислот та способу координації лігандів від складу реакційного середовища. Комплекси досліджено методами рентгенфотоелектронної спектроскопії, проаналізовані значення  $E_{3v}$   $N1s$ ,  $Pd3d_{5/2}$  та  $Cu 2p_{3/2}$  від складу комплексів.

Ряд комплексів паладію(II) досліджено методом ЯМР  $^1H$  та  $^{13}C$ , на основі чого автором зроблено висновки про спосіб координації лігандів, протонування/депротонування функціональних груп в їх складі.

Як і в третьому розділі, в розділі 4 проведено ретельне дослідження електронних спектрів поглинання та ІЧ спектрів координаційних сполук, на основі якого проведено аналіз факторів, що впливають на спектральні характеристики комплексів.

В п'ятому розділі представлено результати дослідження будови та спектральних характеристик координаційних сполук ряду 3d, 4d-металів з модифікованими карботіоамідами. Показано особливості будови комплексних сполук в залежності від характеристик лігандів - дентатності, таутомерних форм лігандів, а також природи іону металу та умов синтезу. Знайдено, що в залежності від складу реакційної суміші ліганди можуть переходити в різні таутомерні форми (наприклад, проявляється тіон-тіольна таутомерія), охарактеризовано комплексні сполуки, що утворюються в таких процесах.

Досить нетривіальним результатом роботи, описаним в розділі 5, є спостереження про те, що незалежно від умов синтезу комплексів *полідентатні* 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-*N*-фенілгідразинкарботіоамід та 2-(5,6-диметил-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-*d*]піримідин-2-іл)-*N*-феніл-гідразинкарботіоамід координуються *лише бідентатно* з реалізацією п'ятичленних хелатних металоциклів, піримідинове ядро або тієнопіримідиновий гетероцикл не приймають участі в формуванні координаційного зв'язку, при цьому шляхом зміни рН можна досягти утворення координаційних зв'язків цих фрагментів, але при цьому утворюються поліядерні сполуки і такі ліганди стають містковими.

Автором знайдено, що деякі ліганди розкладаються в процесах утворення комплексів, проаналізовано продукти реакцій етанолізу, гідролізу або окиснення сполук ряду карботіоамідів в присутності іонів металів. В роботі



досліджено будову комплексів міді(II), нікелю(II), кобальту(II,III), цинку(II), які утворюються в таких процесах.

Цікавою особливістю роботи є дослідження реакцій, які перебігають з проміжним утворенням  $\text{Cu}^+$  за рахунок відновлення  $\text{Cu}^{2+}$  лігандом - похідним тіосечовини, з подальшим окисненням  $\text{Cu}^+$  в  $\text{Cu}^{2+}$  киснем повітря, або гідролізом лігандів (схема 5.2). Автором зроблено припущення (на думку опонента, цілком логічне) про каталітичний вплив іона металу на такі процеси перетворення лігандів.

В цьому ж розділі представлено результати дослідження комплексів Pd(II) різної стереобудови, знайдено, що зміна умов синтезу веде до утворення різних поліморфних модифікацій, що пояснюється різницею в швидкості реакції комплексоутворення.

Побудовано діаграму хімічних зсувів сигналів  $^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$  в спектрах ЯМР комплексів з заміщеним тіосемікарбазидом, і показано, що тридентатно-хелатний спосіб координації лігандів супроводжується значним зміщенням сигналів атомів вуглецю (в спектрах  $^{13}\text{C}$ ), які безпосередньо зв'язано з атомами O,N,S, які беруть участь в утворенні зв'язків M-O, M-N, M-S; хелатний спосіб координації ліганду супроводжується значним зміщенням протонів  $\text{N}^2\text{H}$  і  $\text{N}^3\text{H}$  карботіоамідної групи. Проведено аналіз подібних діаграм зсувів смуг поглинання ППЗ  $\pi \rightarrow \pi^*$ ,  $n \rightarrow \pi^*$  (C=N) і (C=S) в електронних спектрах поглинання комплексних сполук, показано, що координація тіонної форми ліганду супроводжується гіпсохромним, а тіольної – батохромним зміщенням смуги поглинання  $n \rightarrow \pi^*(\text{C}=\text{N})$ , що пояснюється утворенням супряженої системи подвійних зв'язків  $-\text{C}=\text{N}-\text{N}=\text{C}-$  в тіольному таутомері. Автором знайдено подібні залежності в ІЧ спектрах і рентгенфотоелектронних спектрах досліджуваних сполук.

Досліджено утворення іонних асоціатів комплексів Pd, Ru, Rh з барвниками, показано, що оптимальні проміжки рН екстракції таких асоціатів відрізняються для кожного металу, визначені основні хіміко-аналітичні характеристики таких асоціатів.

В шостому розділі представлено результати медико-біологічних досліджень на протипухлинну активність на прикладі ендотеліальних клітин мишей лінії HeLa (карцинома шейки матки). В результаті цитостатичного/цитотоксичного скринінгу в МТТ-тесті визначено значення індексу  $\text{IC}_{50}$ . На основі аналізу одержаних результатів виявлено відмінності в



біологічній дії комплексів в залежності від їх складу та будови, запропоновано пояснення відмінностей в дії досліджуваних сполук. Знайдено сполуку, яка є найбільш перспективною для подальших досліджень як потенційного терапевтичного агента з антиангіогенною дією.

Дослідження проведене на сучасному світовому рівні із застосуванням методів елементного аналізу, електронної спектроскопії, спектроскопії ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$ , зокрема, застосовано методики двомірного ЯМР для встановлення будови сполук у розчинах; використано методи інфрачервоної та рентгенфотоелектронної спектроскопії, рентгеноструктурного аналізу, диференціального термічного аналізу; мас-спектрометрії MALDI-TOF. Дослідження складу та констант нестійкості комплексів в розчинах проведено методом спектрофотометрії.

В результаті виконання дисертаційної роботи С.І.Орисик розроблено методики синтезу 119 нових комплексних сполук Ru(III), Rh(III), Pd(II), Cu(II) з похідними гідразидів, 48 нових комплексів Fe(III), Co(III), Ni(II), Cu(II), Zn(II) з карботіоамідами (похідними тіосечовини, тіосемикарбазиду та тіосемикарбазону), 18 нових координаційних сполук Co(II), Ni(II), Cu(II), Ru(III), Rh(III), Pd(II) з похідними імінів (заміщеними гідроксиімінооцтовими кислотами і саліцилальдімінами). Встановлено фактори, що впливають на перебіг реакцій комплексоутворення, будову і стійкість комплексів, вивчено особливості координації лігандів до іонів 3d, 4d-металів в залежності від хімічної і геометричної будови лігандів, наявності електронодонорних/електроноакцепторних функціональних груп. Вивчено вплив рН середовища на формування моно-, бі- та поліядерних комплексів перехідних металів, який пояснюється таутомерією лігандів. Знайдено можливість утворення іонних асоціатів у випадку аніонних комплексів Ru(III), Rh(III) та Pd(II) з гідрازیдами та карботіоамідом, встановлено оптимальні умови їх утворення та визначено основні хіміко-аналітичні характеристики. Показано, що в координаційному вузлі комплексів Pd(II) з карботіоамідами атом S завжди розташовується в *транс*-положенні до Cl, а атом P – в *транс*-положенні до N, що пояснюється особливостями прояву ефекту *транс*-впливу. Вивчено вплив ізомерії похідних гідроксиімінооцтових кислот на різний спосіб їх координації до іону металу та біологічну активність комплексних сполук. Виявлено антипроліферативну дію ряду комплексів з гідроксиіміноацетатами на клітини лінії HeLa (карцинома шийки матки). Встановлено вплив сполук на



мітотичний цикл клітин HeLa в порівнянні з цисплатином. Показано, що найбільшу цитотоксичну та проапоптичну активність виявив комплекс Pd(II), який по геометричній будові є близьким до цисплатину, але на порядок перевершує його дію.

В аспекті прикладного значення роботи варто відмітити, що автором розроблено методики екстракційно-фотометричного методу визначення та поетапного розділення Ru(III), Rh(II) і Pd(II), що важливо для переробки вторинної сировини платинових металів. Автором також виявлено антипроліферативну та цитотоксичну дію комплексів Cu(II) і Pd(II) на основі *Z*- і *E*-ізомерів гідроксіімінооцтових кислот на малигнізовані клітини, що робить їх перспективними речовинами для розробки протипухлинних препаратів. Практичне значення роботи підтверджується патентами України.

Дисертаційна робота С.І.Орисик створює позитивне враження, але при ознайомленні з текстом виникає ряд питань і зауважень:

1. В авторефераті на стор. 11 автор вказує, що константи нестійкості комплексів наведено в табл. 4. В таблиці 4 автореферату такі константи не наведено. З тексту автореферату не зрозуміло, що означає параметр  $S_r$  в таблиці 4, ця аббревіатура не розшифровується. Константи  $K_n$ , про які йде мова, визначено автором, вони наведені в табл. 3.8 в тексті дисертації.

2. У висновку 8 до розділу 3 автор стверджує, що комплекс Cu(II) з гідразидом, який містить додатковий бензтіазольний гетероцикл, є 1D полімерним за рахунок утворення слабких  $\pi$ — $\pi$  стекінгових взаємодій між гетероароматичними ядрами. Таке твердження, на мою думку, є занадто категоричним. По-перше, висновок про стекінгові взаємодії автор робить лише на основі аналізу будови сполуки, існування стекінгу є ймовірним, але не доведеним фактом. По-друге, стекінгові взаємодії роблять певний внесок в енергію утворення сполуки, але я не бачу підстав вважати такий внесок домінуючим.

3. В розділі 5 автор описує реакції гідролізу лігандів при утворення комплексів (схема 5.2), але ймовірні механізми цих реакцій в роботі не обговорюються (лише згадується, що реакції ймовірно є каталітичними), кінетичні особливості не досліджено. На думку опонента, одержання інформації про такі перетворення лігандів у присутності іонів металів було б важливим для розуміння процесів утворення комплексів з N,O,S-лігандами.



4. У висновку 1b до розділу 5 автор пише про каталітичне окиснення тіосечовини з утворенням сечовини. На думку опонента, в роботі немає доказів того, що відбувається саме окиснення тіосечовини, а не гідроліз, що веде до утворення такої ж сечовини.

5. Ступінь тригональності  $\tau$  є безрозмірною величиною, а в розділі 5.1.1.1 автор пише розмірність "градуси".

6. Не зрозуміло, якою була мета дослідження термічної стабільності сполук, адже результати такого дослідження ніяк не використовуються для формулювання висновків роботи.

7. Не можна не звернути увагу на те, що автор іноді подає свої висновки як очевидні (2 фрази з "очевидно" в розділі 3, а також в авторефераті) або як безпосередній результат вимірювання чи дослідження ("аналіз даних показав" в розділі 3, "Метод рентгенофотоелектронної спектроскопії (РФС) показав" в авторефераті). На мою думку, таких оборотів треба уникати в кваліфікаційній роботі, якою є дисертація. Те, що автору очевидно, насправді є лише висновком автора (який, в принципі, може бути вірним, але може бути і помилковим). Аналогічно, метод або аналіз самі по собі нічого не показують. Метод дає лише фактичну інформацію, на основі якої автор робить аналіз, на основі результатів якого автор робить висновок.

Зазначені зауваження не відіграють принципового значення при загальній позитивній оцінці роботи, не стосуються її новизни та висновків.

Основний зміст роботи опубліковано у 36 статтях у наукових фахових журналах, 23 тезах доповідей, одержано 4 патенти України на корисну модель та 1 патент на винахід. Публікації відповідають змісту роботи. Зміст автореферату адекватно відповідає змісту дисертації.

Дисертаційна робота С.І.Орисик "Координаційна хімія ряду 3d, 4d-металів з амбідентатними функціонально заміщеними гідрازیдами, імінами та карботіоамідами" є завершеною науковою працею, в якій отримано нові науково обґрунтовані результати, що, на думку опонента, в сукупності вирішують важливу фундаментальну наукову проблему – встановлення закономірностей комплексоутворення заміщених гідразидів, імінів та карботіоамідів з іонами 3d і 4d металів та визначення факторів, що впливають на будову, спектральні характеристики, антипроліферативну та цитотоксичну активність таких сполук, а також важливу прикладну задачу - розробку методів



аналізу і розділення платинових металів та створення нових біологічно-активних речовин для перспективної терапії онкологічних захворювань.

Висновки роботи основані на великому масиві експериментальних даних і повністю обґрунтовані. Дисертаційна робота оформлена належним чином.

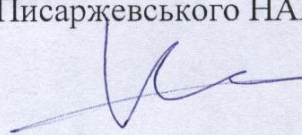
Вважаю, що дисертаційна робота за актуальністю обраної теми, обсягом експериментального матеріалу, глибиною його осмислення і обговорення, науковою новизною, обґрунтованістю висновків і рекомендацій, якістю оформлення відповідає вимогам п. 9, 10 постанови Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 "Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів", а здобувач – Орисик Світлана Іванівна – заслуговує присудження наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.01 – неорганічна хімія.

Офіційний опонент

Завідувач відділу пористих речовин і матеріалів

Інституту фізичної хімії ім. Л. В. Писаржевського НАН України

доктор хімічних наук



С.В. Колотілов

10 березня 2017 року

Підпис д.х.н. Колотілова С.В. засвідчую.

Вчений секретар Інституту фізичної хімії

ім. Л. В. Писаржевського НАН України

кандидат хімічних наук



Л. Ю. Долгіх