

«УТВЕРЖДАЮ»



И.о. ректора РХТУ им. Д. И. Менделеева,
д.т.н., проф. И.В. Воротынцев

[Handwritten signature]

13 » *сентября* 2023 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа на тему: «Синтез тио- и селеногидантоинов и комплексов на их основе с потенциальной противораковой активностью» по научной специальности 1.4.3. Органическая химия выполнена на кафедре химии и технологии биомедицинских препаратов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева.

В процессе подготовки диссертации Аль-Хазраджи Ахмед Сухди Хади, «07» февраля 1989 года рождения, являлся аспирантом кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов РХТУ им. Д.И. Менделеева с 01.09.2017 по 30.08.2021 г. В период с 01 июня 2023 г. по настоящее время является соискателем той же кафедры.

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов (справка об обучении (сроках обучения)) выдано РХТУ им. Д.И. Менделеева в 2021 году.

Научный руководитель: д.х.н. по специальности 02.00.08 Химия элементоорганических соединений, профессор кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов РХТУ им. Д.И. Менделеева Офицеров Евгений Николаевич.

Диссертационная работа Аль-Хазраджи Ахмеда Сухди Хади была рассмотрена на заседании кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов.

По результатам рассмотрения диссертации на тему: «Синтез тио- и селеногидантоинов и комплексов на их основе с потенциальной противораковой активностью» принято следующее заключение.

Диссертационная работа Аль-Хазраджи Ахмеда Сухди Хади затрагивает актуальные проблемы в области современной органической химии, направлена на получение комплексных соединений на основе тиогидантоинов и селеногидантоинов с рядом металлов с целью изучения особенностей протекания и оптимизации путей синтеза целевых соединений, а также поиска новых противораковых препаратов в исследуемом ряду соединений.

Актуальность темы диссертационной работы обусловлена тем, что класс 2-тио(селено)гидантоинов и их S-алкилированные и Se-алкилированные производные представляют большой интерес для исследователей из разных областей, так как содержат высоко реакционные как электрофильные, так и нуклеофильные углеродные атомы, а кроме того обладают широким спектром биологической активности. Благодаря

[Handwritten mark]

содержанию в 5 положении тио(селено)гидантоинового цикла нуклеофильного атома углерода удается вводить заместители различной природы.

Варьирование природы заместителей тиогидантоиновых лигандах, обуславливающее как изменение их координационных возможностей, так и создание различной степени стерической загруженности атома комплексообразователя, способно коренным образом повлиять на строение координационного узла и геометрию комплекса в целом. Как следствие, данное обстоятельство в перспективе откроет возможности для управления магнитным поведением указанных металлокомплексных соединений, что и наблюдали в данной работе. Таким образом, разработка методов получения координационных соединений на основе функционализированных производных 2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-онов, 2-алкилтиоимидазолин-4-онов и 2-аминоимидазолин-4-онов и их селеноаналогов, а также исследование их физико-химических свойств и биологической активности, является актуальной задачей.

Степень достоверности результатов. Строение всех полученных соединений было подтверждено широким спектром современных физико-химических методов анализа, за исключением некоторых парамагнитных комплексов, включающих спектроскопию ядерного магнитного резонанса, масс-спектроскопию высокого разрешения. Некоторые тонкие детали электронного строения полученных соединений были выявлены с использованием ИК-спектроскопии.

Биологическая активность полученных соединений измерялась согласно стандартным протоколам и подтверждается статистически значимой воспроизводимостью экспериментальных данных, полученных в ходе работы.

Отдельные выводы, полученные при анализе экспериментальных результатов подтверждены расчётными методами квантовой химии и привлечением к доказательствам характеристик вращательной степени свободы.

Предполагаемое строение ряда лигандов и комплексов было так же подтверждено методом рентгеноструктурного анализа.

Личный вклад автора состоит в обсуждении целей и задач исследований, проведении экспериментов, обобщении, анализе и трактовке полученных экспериментальных данных, формулировке положений и выводов работы, а также в написании научных публикаций и представлении докладов по теме диссертации на конференциях различного уровня.

Научная новизна результатов. Предложены новые и оптимизированы известные методы направленного синтеза 2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-онов, 2-аминоимидазолин-4-онов. Исследованы координационные свойства ряда 2-алкилтиоимидазолин-4-онов и 2-аминоимидазолин-4-онов.

Предложено использовать препаративно удобную click-реакцию между азидом и алкином для введения векторных фрагментов в 3-е положение тиогидантоинового цикла.

Показана высокая лабильность электронной системы тиогидантоинового цикла, приводящая к изменению силовых постоянных связей.

Предложен метод синтеза новых бис(селено-имидазолоновых) производных, содержащих алкильные и ароматические заместители при атоме N(1) пятичленного цикла.

Проведена оценка цитотоксичности полученных 4-алкилиден- и 4-арилиден-замещенных соединений на основе димеризованных 2-селеногидантоинов с использованием клеточных линий A549, VA 13, MCF-7, HEK293T.

Впервые показано, что электростатическое взаимодействие центроидов НЭП атомов брома и серы приводит к существенной деформации валентных углов атома комплексообразователя, выражающееся в изменении квадратной (плоской) координации атома меди на тетраэдрическую.

В комплексах тиогидантоинов с атомами меди в кристаллическом состоянии обнаружено явление конформационной хиральности.

Впервые установлены детали механизма конденсации, приводящие к образованию одного из двух вероятных стереоизомеров.

Практическая значимость. Практическая ценность работы состоит в расширении границ использования click-реакции производных 2-алкилтио-5-(пиридилметил)имидазолин-4-онов; в изучении комплексообразования полученных лигандов с бромидом меди(II) с получением биядерных координационных соединений, имеющих атомы координирующего металла в разных степенях окисления, что вносит новые данные в механизмы функционирования медьсодержащих оксидов; в изучении цитотоксической активности полученных соединений на основе 4,4'-замещенных-2,2'-(этан-1,2-диилдисульфидил)бис(1H-имидазол-5(4H)-онов, показана перспективность развития работ в направлении как синтеза новых соединений, так и синтеза комплексов металлов с такими лигандами. Показанная ранее способность биядерного координационного соединения Cu(II), (I) на основе 2-алкилтиоимидазолин-4-она проникать сквозь клеточную мембрану и накапливаться в клеточном ядре расширена синтезом нового комплекса на основе дибромидов меди. Данный результат открывает возможности для получения селективных ДНК – взаимодействующих препаратов.

Соответствие диссертации паспорту специальности. Диссертационная работа Аль-Хазраджи Ахмеда Сухди Хади соответствует паспорту специальности 1.4.3 – Органическая химия в разделах:

1. Выделение и очистка новых соединений.
3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул.
4. Развитие теории химического строения органических соединений.
6. Выявление закономерностей типа «структура – свойство».
10. Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем.

Основные положения диссертации получили полное отражение в 5-ти статьях и тезисах 5-ти конференций. Результаты диссертации представлены на международных и всероссийских конференциях, в том числе на XXVII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов», 2020; на XXVIII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов», 2021, на XIII International Multidisciplinary Conference «Prospects and Key Tendencies of Science in Contemporary World», 2021, на XXIV Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов», 2022, на «II школа молодых ученых, Химия и технология биологически активных веществ», 2022, а так же докладывались на заседаниях кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов РХТУ им. Д.И. Менделеева в 2019-2021 гг.

Публикации по теме диссертации:

1. Аль-Хазраджи А. С. Х. Детали механизма образования 5-(пиридилметилиденил)-3-алкил-2-тиогидантоинов / Аль-Хазраджи А. С. Х., Дудкин И. Ю., Коверда М.Н., Финько А.В., Офицеров Е. Н., Белоглазкина Е. К. // Бутлеровские сообщения. – 2021 – Т. 67 – №7 – С. 129-137. (ВАК)

2. Аль-Хазраджи А. С. Х. Синтез 4,4'-замещенных-2,2'-(этан-1,2-диилдиселенилдиил)бис(1H)-имидазол-5(4H)-онов / Финько А.В., Соколов А.И., Васильева Л.А., Скворцов Д.А., Аль-Хазраджи А.С.Х., Офицеров Е.Н., Зык Н.В., Мажуга А.Г., Белоглазкина Е.К. // Известия Академии наук. Серия химическая – 2021 – Т. 70 – №3 – С. 457-462. (Scopus, Web of Science, ВАК)

3. Аль-Хазраджи А. С. Х. Особенности электронного строения ряда 5-пиридилметилентиогидантоинов и их S-алкилированных производных по данным ИК-спектроскопии / Аль-Хазраджи А. С. Х., Дудкин И. Ю., Финько А.В., Белоглазкина Е. К., Офицеров Е. Н. // Бутлеровские сообщения – 2022 – Т. 71 – № 9 – С. 143-156. (ВАК)

4. Ahmed S. H. Al-Khazraji. (4Z,4'Z)-2,2'-(Ethane-1,2-diylbis(sulfaneyl))bis(1-phenyl)-4-(pyridin-2-ylmethylene)-1H-imidazol-5(4H)-one) dicopper(II) Tetrabromide / Ahmed S. H. Al-Khazraji, Anna V. Berezina, Xiumei Bai, Victor A. Tafeenko, Roman S. Borisov, Evgeny N. Ofitserov, Jinlei Bian, Alexander A. Shtil, Alexander V. Finko // MolBank. Switzerland – 2023 – Т. 2023 – №2 – С. M1638. (Scopus).

5. Аль-Хазраджи А.С.Х. Детали механизма образования 5-(пиридилметилиденил)-3-алкил-2-тиогидантоинов / Аль-Хазраджи А.С.Х., Дудкин И.Ю., Белецкий Н.В., Ляпуновский Д.М. // Материалы в сборнике «XXVII Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2020» – Москва – 2020 – с. 687.

6. Al-Khazraji A. S. H. «Is the formation of a 5-Z product 5-(pyridylmethylidenyl)-3-alkyl(aryl)-2-thiohydantoines thermodynamically limited?» / Al-Khazraji A. S. H., Ofitserov E. N // Материалы в сборнике XIII International Multidisciplinary Conference “Prospects and Key Tendencies of Science in Contemporary World” – 2021 – p. 92-95.

7. Аль-Хазраджи А.С.Х., Не типичный случай контактной конформации на примере комплекса меди и 2-циклопропил-тио-5-(пиридилметилен)-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-она // материалы в сборнике «XXVIII Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2021» – Москва, 2021 – с. 494.

8. Аль-Хазраджи А.С.Х. «Антигалогенные» связи как фактор, определяющий тетраэдрическую структуру меди в её комплексах с (5Z, 5'Z)- 2,2'-(этан-1,2-диилдисульфанилдиил)бис(5-(2-пиридилметилен)-3-аллил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-оном) / Аль-Хазраджи А.С.Х., Дудкин И.Ю., Офицеров Е.Н., Финько А.В., Белоглазкина Е.К. // Национальная ассоциация ученых, Ежемесячный научный журнал – №74 – т. 3 – 2021 – с. 38-41.

9. Аль-Хазраджи А.С.Х. Особенности механизма образования 5-(пиридил метилиденил)-3-алкил(арил)-2-тиогидантоинов / Аль-Хазраджи А.С.Х., Дудкин И.Ю., Коверда М.Н. // Материалы в сборнике «XXIV Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2022» – Москва, 2022 – с. 428.

10. Аль-Хазраджи А.С.Х. Особенности структуры комплексов 5-(пиридил митилиденил)-3-алкил(арил)-2-тиогидантоинов / Аль-Хазраджи А.С.Х., Дудкин И.Ю., Финько А.В. Тафеенко В.А., Белоглазкина Е.К. Офицеров Е.Н. // Материалы в сборнике «II школа молодых ученых, Химия и технология биологически активных веществ» – Москва, 2022 – с. 90.

ПОСТАНОВИЛИ:

Диссертация Аль-Хазраджи Ахмеда Сухди Хади является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей результаты, полученные на основании исследований, проведенных на высоком научном и техническом уровне с применением современных методов исследования. Научные положения, выводы и рекомендации,

сформулированные автором, теоретически обоснованы и не вызывают сомнений. Представленные в работе результаты принадлежат Аль-Хазраджи Ахмеду Сухди Хади; они оригинальны, достоверны и отличаются научной новизной и практической значимостью.

С учетом научной зрелости автора, актуальности, научной новизны и практической значимости работы, а также ее соответствия требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», предъявляемым к подобным работам, диссертация на тему: «Синтез тио- и селеногидантоинов и комплексов на их основе с потенциальной противораковой активностью» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.3 Органическая химия.

Диссертация рассмотрена на заседании кафедры Химии и технологии биомедицинских препаратов РХТУ им. Д.И. Менделеева 08 сентября 2023 г., протокол №1.

На заседании присутствовало 14 человек.

Результаты голосования: «за» — 14 чел., «против» — 0 чел., «воздержалось» — 0 чел., протокол №1 от 08.09. 2023 года.

Председатель заседания



М.С. Ощепков

Секретарь заседания



А.Г. Поливанова

ПРОТОКОЛ

заседания кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов
Российского химико-технологического университета имени ДИ. Менделеева от
08 сентября 2023 г. №1

ПРИСУТСТВОВАЛИ:

Заведующий кафедрой, д.х.н. Ощепков М.С., д.х.н., профессор Коваленко Л.В.; д.х.н., профессор Офицеров Е.Н.; д.х.н., профессор Кочетков К.А.; д.х.н., профессор Гельперина С.Э., к.х.н., доцент Ермоленко Ю.В., к.х.н., доцент Поливанова А.Г., к.х.н., доцент Крыщенко Ю.К., к.х.н., доцент Ткаченко С.В., к.х.н., доцент Калистратова А.В., к.х.н., доцент Соловьева И.Н., асс. Юрьев Д.Ю., асс. Ульянова Ю.В., асс., к.фарм. н. Ковшова Т.С.

Всего присутствовало: 14 человек.

ПОВЕСТКА ДНЯ

Предварительное рассмотрение диссертационной работы соискателя кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов РХТУ им. ДИ. Менделеева «Синтез тио- и селеногидантоинов и комплексов на их основе с потенциальной противораковой активностью».

Работа выполнена на кафедре химии и технологии биомедицинских препаратов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Российского химико-технологического университета имени ДИ. Менделеева.

Тема диссертационной работы Аль-Хазраджи Ахмеда и научный руководитель доктор химических наук, профессор Офицеров Евгений Николаевич утверждены на заседании Ученого совета университета

СЛУШАЛИ:

Сообщение Аль-Хазраджи Ахмеда, изложившего основное содержание своей диссертационной работы.

Аль-Хазраджи Ахмеду были заданы следующие вопросы:

К.х.н., доцент Крыщенко Ю.К.: Как получали комплексные соединения?

Для скольких соединений Вы сделали РСА?

Д.х.н., профессор Кочетков К.А.: Как доказывали структуру комплексов?

Как можно увидеть различия в значениях энергий, если отличия составляет в сотые части?

Д.х.н., профессор Коваленко Л.В.: Что значит строение атомов меди?

Расшифруйте количество НЭП и их структуру?

ПОСТАНОВИЛИ:

Заслушав и обсудив диссертационную работу Аль-Хазраджи Ахмеда, принять следующее заключение. Диссертация Аль-Хазраджи Ахмеда Сухди Хади является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей результаты, полученные на основании исследований, проведенных на высоком научном и техническом уровне с применением современных методов исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные автором, теоретически обоснованы и не вызывают сомнений. Представленные в работе результаты принадлежат Аль-Хазраджи Ахмеду Сухди Хади; они оригинальны, достоверны и отличаются научной новизной и практической значимостью.

С учетом научной зрелости автора, актуальности, научной новизны и практической значимости работы, а также ее соответствия требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», предъявляемым к подобным работам, диссертация на тему: «Синтез тио- и селеногидантоинов и комплексов на их основе с потенциальной противораковой активностью» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.3 Органическая химия.

Председатель заседания



М.С. Ощепков

Секретарь заседания



А.Г. Поливанова