

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Российский химико-технологический
университет имени Д. И. Менделеева»**

На правах рукописи



Аль-Хазраджи Ахмед Сухди Хади

**Синтез тио- и селеногидантоинов и комплексов на их основе с
потенциальной противораковой активностью**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2023

Работа выполнена на кафедре химии и технологии биомедицинских препаратов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»

Научный руководитель:

Офицеров Евгений Николаевич

Доктор химических наук, профессор
профессор кафедры химии и технологии
биомедицинских препаратов
РХТУ им. Д.И. Менделеева

Официальные оппоненты:

Грачев Михаил Константинович

Доктор химических наук, профессор,
заведующий кафедрой органической химии
МПУ

Золотцев Владимир Александрович

Кандидат химических наук,
заведующий лабораторией синтеза
физиологически активных соединений
НИИБМХ им. В.Н. Ореховича

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки «Федеральный
исследовательский центр «Казанский научный
центр Российской академии наук»

Защита диссертации состоится «1» декабря 2023 г. в 15:00 на заседании диссертационного совета РХТУ.1.4.01 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» (125047, г. Москва, Миусская пл., д. 9).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре и на официальном сайте <https://muctr.ru> федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева».

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета РХТУ.1.4.01,
кандидат химических наук



Чепцов Д.А

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень разработанности

Обнаружение противораковых свойств цисплатина в 1965 году привело к разработке многочисленных металлсодержащих препаратов с целью терапии злокачественных новообразований. Однако, широкое и безопасное использование платиносодержащих препаратов ограничено дозозависящими побочными эффектами, и кроме того наследственной или приобретенной устойчивостью к терапии такими препаратами. Можно ожидать, что координационные соединения на основе эндогенных металлов Cu(II), Co(II), Zn(II), Fe(II) станут менее токсичными по сравнению с платиновыми аналогами. Исходя из этого детальные исследования в области синтеза комплексов металлов с органическими полидентатными лигандами и выявление спектра их физиологической активности в организме человека в последние десятилетия стали основой для разработки стратегий создания новых лекарственных средств и поиска приемлемых экспериментальных методов синтеза.

На основе замещенных 2-тиогидантоинов синтезируются новые типы антибактериальных лекарственных средств, к которым микроорганизмы демонстрируют низкую устойчивость даже при малых концентрациях, также тиогидантоины могут выступать в качестве гербицидных и фунгицидных средств.

Комплексные соединения переходных металлов с лигандом 2-тиогидантоинового типа проявляют большую противоопухолевую активность. В свою очередь, 5-замещенные тиогидантоины также проявляют различные типы фармакологической активности, в том числе противосудорожную, противотромботическую и противоопухолевую.

Такие системы, как мы полагаем, представляют большой интерес не только в области фармации, но и в ряде других далёких от фармации областей, поскольку введение иона переходного металла в супрамолекулярные кристаллические системы придает таким системам оптические, проводящие и магнитные свойства вводимого иона, что делает создаваемые материалы перспективными для использования не только в фармации, но и в нелинейной оптике, в качестве проводников и ферромагнетиков.

Следовательно, разработка методов получения координационных соединений на основе функционализированных производных 2-тиоксо-тетрагидро-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.

Объект и предмет исследования. Объектами исследования являются потенциально биологически активные вещества: 1) 46 лигандов, синтезированных как по известным, так и по оригинальным методикам; 2) 22 комплексных соединения, в том числе 19 новых комплексных соединений, на основе синтезированных лигандов.

Предмет исследования – поиск методов синтеза и получение потенциально активных структур, установление их строения различными физико-химическими методами, а так же выяснение причин высокой стереоизбирательности процесса с

привлечением различных расчетных методов и исследование биологической активности *in vitro*.

Цели работы. Целями данной диссертационной работы являются: Синтез и выявление биологически активных соединений в ряду лигандов и комплексов металлов, где в качестве лигандов выступают производные 2-тиоксо-тетрагидро-4Н-имидазол-4-онов, 2-алкилтиоимидазолин-4-онов и 2-аминоимидазолин-4-онов и их селеноаналогов.

Задачи, решаемые в ходе достижения цели. 1) Разработка синтетических подходов к получению 2-тио(селено)гидантоинов, содержащих в 5-положении пиридиновые заместители; 2) Исследование возможности алкилирования таких 2-тиогидантоинов с получением серии би- и тетраденатных N-, S-содержащих лигандов и исследование особенностей механизма реакций, приводящих к высокой стереоспецифичности образования искомым продуктов; 3) Изучение реакций комплексообразования полученных соединений с солями ряда металлов и изучение молекулярной и кристаллической структуры синтезированных комплексов методом рентгеноструктурного анализа; 4) Изучение физико-химических характеристик лигандов и их комплексов методами ИК-, ЯМР- спектроскопии и масс-спектрометрии и квантово-химическое моделирование узловых структур; 5) Исследование цитотоксической активности полученных соединений *in vitro* на культурах клеток различного генеза: A549, VA 13, MCF-7, HEK293T.

Научная новизна. 1) Предложены новые и оптимизированы известные методы направленного синтеза 2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-онов, 2-аминоимидазолин-4-онов; 2) Предложена препаративно удобная click-реакция между азидом и алкином для введения векторных фрагментов в 3-е положение тиогидантоинового цикла, что позволило получить 7 5-(Z)-пиридилметилзамещенных-2-тиогидантоинов 16–22, содержащих в третьем положении тиогидантоинового цикла алкилазидные и пропаргильные фрагменты; 3) На основании анализа ИК- и ЯМР-спектров показана высокая лабильность электронной системы тиогидантоинового цикла, приводящая к изменению силовых постоянных связей. Изменение положения полосы 1660-1690 см⁻¹ в амидах сильно зависит от заместителей при атоме азота, а алкилирование атома серы приводит к увеличению ароматичности цикла и ослаблению связи C=O; 4) Предложен метод синтеза новых бис(селено-имидазолоновых) производных, содержащих алкильные и ароматические заместители при атоме N(3) цикла; 5) Оценка цитотоксичности полученных 5-алкилиден- и 5-арилиден-замещенных соединений на основе димеризованных 2-селеногидантоинов с использованием клеточных линий A549, VA 13, MCF-7, HEK293T позволила выявить ряд перспективных соединений, требующих дальнейшего изучения; 6) 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; 7) В комплексах тиогидантоинов в кристаллическом состоянии

обнаружено явление конформационной хиральности; 8) Впервые установлены причины и детали механизма конденсации, приводящие к образованию одного из двух вероятных стереоизомеров.

На защиту выносятся следующие положения: 1) Оптимизация и модификация структуры новых замещенных биологически активных соединений на основе производных 2-тиоксо-тетрагидро-4Н-имидазол-4-онов, 2-алкилтиоимидазолин-4-онов и 2-амино имидазолин-4-онов и их селеноаналогов и синтез 3 комплексных соединений с переходными металлами и синтезированными соединениями как лигандами; 2) Природа стереоспецифичности образования продуктов конденсации тио- и селеногидантоинов с пиридилальдегидом; 3) Особенности кристаллической упаковки конформационно изомерных соединений в ряду тиогидантоинов; 4) Существование молекулярных разновалентных координационных соединений в ряду тиогидантоинов; 5) Биологическая активность производных 2-тиоксо-тетрагидро-4Н-имидазол-4-онов, 2-алкилтиоимидазолин-4-онов и 2-аминоимидазолин-4-онов, их селеноаналогов.

Теоретическая и практическая значимость работы. С использованием методов квантовой химии расчетов структур впервые обоснованы причины стереоселективности конденсации тиогидантоинов с функционально-замещенными альдегидами, что расширяет наши представления о деталях механизма конденсации по активной метиленовой группе – используемые растворители принимают участие в образовании реакционного комплекса. Расширены границы использования click-реакции производных 2-алкилтио-5-(пиридилметилен)имидазолин-4-онов.

Изучено комплексообразование 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 оксидаз.

Изучена цитотоксичность ряда полученных веществ и показана перспективность развития работ в направлении как синтеза новых соединений, так и синтеза комплексов металлов с такими лигандами. Данная часть работы выполнена совместно с к.х.н., с.н.с. Скворцовым Д. А., кафедра химии природных соединений химического факультета МГУ.

Показанная ранее способность структуры 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 дибромиды меди. Данный результат открывает возможности для получения селективных ДНК – взаимодействующих препаратов.

Методология и методы исследования. В работе использованы следующие химические и физико-химические методы исследования: элементный анализ, ядерный магнитный резонанс ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрия Малди, инфракрасная спектроскопия, рентгеноструктурный анализ. Методология целенаправленного синтеза включала производство оценки цитотоксичности *in vitro* по стандартному методу МТТ с использованием клеточных линий MCF-7, A549, VA-13 и HEK293T.

Степень достоверности результатов. Строение всех полученных соединений было подтверждено широким спектром современных физико-химических методов анализа, за исключением некоторых парамагнитных комплексов, включающих спектроскопию ЯМР, 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.

Апробация результатов. Основные результаты диссертации были представлены в виде тезисов и докладов на XXVII-XXIX Международных конференциях студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов», Москва, Россия, 2020-2022 гг; на XIII International Multidisciplinary Conference “Prospects and Key Tendencies of Science in Contemporary World”, 2021, на Школе Молодых Ученых 2022 «Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации», Москва, Россия, 2022, а также докладывались на заседаниях кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов РХТУ им. Д.И. Менделеева.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 4 статьи в изданиях, рекомендуемых ВАК и индексируемых Scopus Web of Science, а также тезисы 5 докладов на конференциях.

Личный вклад автора. В основу работы положены результаты, полученные автором или при его участии в период с 2017-2021 гг., как на кафедре химии и технологии биомедицинских препаратов РХТУ им. Д.И. Менделеева, так и на кафедре органической химии МГУ им. М.В. Ломоносова.

Автором лично проведен сбор и анализ литературных данных, выполнен синтез 46 лигандов из них 27 ранее неописанных, 22 комплексных соединения. Автор принимал участие в постановке задач, подготовке образцов для анализов, расшифровке данных физико-химических методов, подготовке статей и тезисов докладов к публикациям совместно с научными руководителями, консультантами и соавторами, участвовал со стендовыми докладами в конференциях.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка литературы. Работа изложена на 197 листах машинописного текста, содержит 104 рисунка и 24 таблицы. Список цитируемой литературы включает 276 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность работы, сформулированы цели исследования, изложена научная новизна и практическая значимость. В первой главе рассмотрен синтез лигандов на основе тио- и селеногидантов и их цитотоксичность. Во второй главе приводятся данные о синтезе координационных соединений на основе тиогидантоинов. В третьей главе приведены результаты исследований.

1. Синтез производных 2-тиогидантоинов

1.1. Синтез 3-замещенных 5-((Z)-2-пиридилметил)-2-тиогидантоинов

Исходные получались на основе тиогидантоинов реакцией 5-арилметилзамещенных 2-тиогидантоинов посредством альдольно-кетоновой конденсации в щелочной среде. Результат - стереодетерминированное введение заместителя в положение 5 тиогидантоинового цикла.

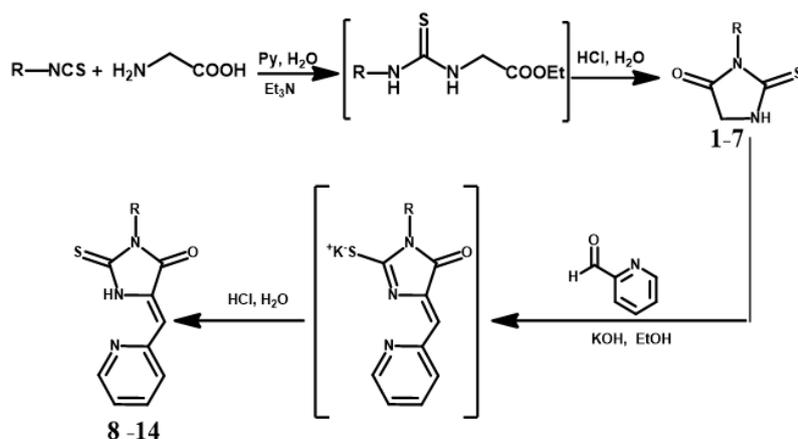


Рисунок 1 – Схема получения 5-Z-пиридилметил-3-замещенных 2-тиогидантоинов.

R = метил, 61% (1); R = аллил, 73% (2); R = циклопропил, 70% (3); R = фенил, 84% (4); R = бензил, 91% (5); R = 4-метоксифенил, 87% (6); R = 3-хлорфенил, 75% (7); R = метил, 83% (8); R = аллил, 75% (9); R = циклопропил, 67% (10); R =

фенил, 92% (11); R = бензил, 89% (12); R = 4-метоксифенил, 72% (13); R = 3-хлорфенил, 82% (14).

Ряд 5-Z-пиридилметилзамещенных 2-тиогидантоинов (16-22) был так же получен с высоким выходом по второму способу через замещенные тиомочевины:

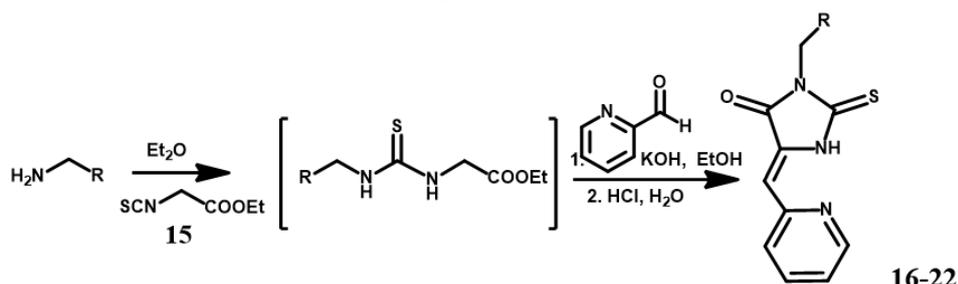


Рисунок 2 – Схема получения 5-Z-пиридилметил-3-замещенных 3-бензил(3-азидометил)-2-тиогидантоинов (16-22) из соответствующих тиомочевин. R = 3-бромфенил, 77% (16); R = 4-хлорфенил, 81% (17); R = 2-бромфенил, 54% (18); R = 2-фторфенил, 75% (19); R = 2,5-диметоксибензил, 51% (20); R = 3,4-диметоксибензил, 55% (21); R = CH₂N₃, 64% (22).

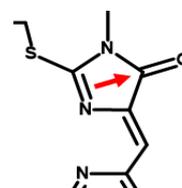
Исходный изотиоцианатоэтилацетат 15 был получен по реакции гидрохлорида этилового эфира глицина с тиофосгеном с высоким выходом.

Строение всех выделенных соединений **1-22**, как и последующих, подтверждено данными физико-химических исследований, приведенных в экспериментальной части, состав некоторых – элементным анализом и масс-спектрометрией.

Проанализированы и обсуждены ИК-спектры соединений с целью исследования изменений электронной системы тиогидантоинового цикла, в том числе донорных центров, определяющих прочность связей образующихся комплексов. Такой подход оправдал себя, так как удалось выявить отдельные тонкие детали строения лигандов (см. Выводы). Отнесение полос было подтверждено квантово-химическими расчетами спектров с предварительной оптимизацией геометрии программным комплексом “ORCA”.

Выявлены частоты, сохраняющие своё значение при переходе от одного соединения к другому, в том числе при переходе свободного лиганда в комплекс, которые использовались для подтверждения структур, что особенно важно для последних вследствие отсутствия спектров ЯМР из-за наличия парамагнитных атомов металлов.

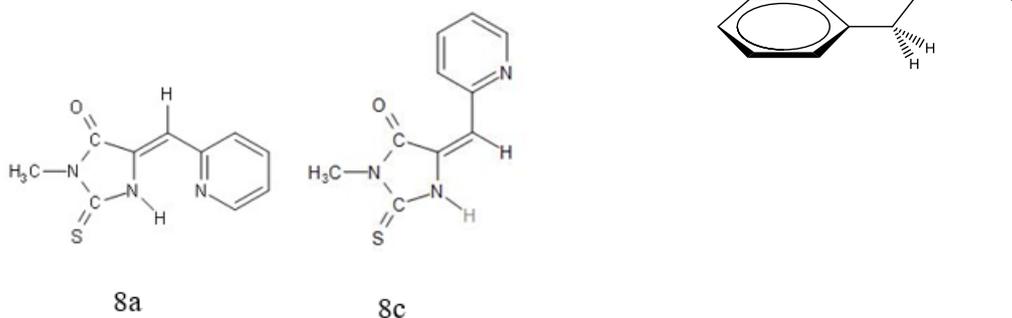
Спектры отличает высокое значение частоты колебания $\nu(\text{C}=\text{O})$ амидной группы, особенно тиоалкилированных ($1730\text{-}1750\text{ см}^{-1}$), что свидетельствует о высокой поляризации цикла, приводящей к смещению электронной плотности в сторону $\text{N}-\text{C}=\text{O}$ группы, усиленному фельд-эффектом противоположного атома азота. Влияние возрастает, когда напротив этой группы оказывается электронная система $\pi\text{-C}=\text{N}$ -связи в алкилированных по атому серы производных.



Сигналы амидного протона при 11.49 м.д. свидетельствует об образовании прочной внутримолекулярной ВС, что согласуется и с ИК-спектрами соединений $\nu(\text{N}-\text{H}) < 3250\text{ см}^{-1}$.

Эквивалентность метиленовых протонов свидетельствует о симметричной ориентации фенильного кольца относительно указанных протонов: соединения **20-21**.

5-Пиридилметиленовые производные 2-тиогидантоинов теоретически могут образовываться в виде двух изомеров **8a** и **8c** (*Z*- или *E*-конфигурация относительно экзоциклической $\text{C}=\text{C}$ связи); однако, во всех реакциях продуктом был единственный геометрический *Z*-изомер **8a**, что указывает на неординарность механизма реакции.



Физико-химическими методами исследований и методами квантовой химии установлены причины, приводящие к *Z*-изомеру. Методами Хартри-Фока с надстройками, а также методом DFT (базис triple-zeta качества серии def2/J, сетка точности уровня 5, финальный расчет энергии на уровне точности 7), используя программный пакет ORCA

(Neese, F. "The ORCA program system"), просчитаны энергии образования стереоизомеров и их поворотных конформеров *цис-транс-5-Z* и *цис-транс-5-E*, а также тиоенольных форм 8a-h, дипольные моменты и моменты инерции вращательного движения *J*.

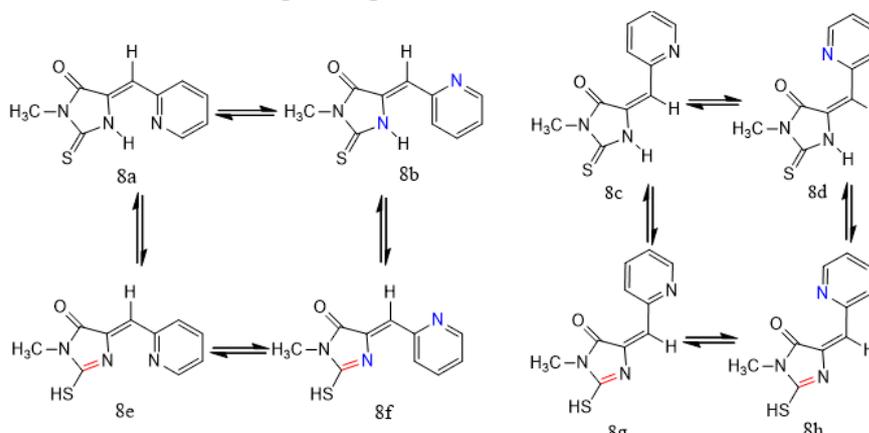


Рисунок 3 – Возможное строение продуктов конденсации

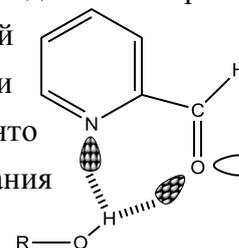
Результаты расчетов проанализированы и сопоставлены с литературными данными. Полученные расчетные данные приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Расчетные данные энергии образования, дипольные моменты и моменты инерции вращательного движения *цис-транс-5-Z*- и *цис-транс-5-E*-структур.

Структура	Энергия, Eh	Дипольный момент, D	J_x	J_y	J_z
8a	-1024.0282	4.43	443.06	1710.51	2150.41
8b	-1024.0161	3.49	437.52	1805.62	2211.80
8c	-1024.0066	4.00	312.23	1929.44	2167.36
8d	-1024.0147	2.60	317.13	1999.10	2313.08
8e	-1023.9846	0.97	439.60	1803.77	2240.15
8f	-1023.9917	4.23	444.82	1789.86	2231.47
8g	-1023.9790	1.15	319.41	1939.79	2204.31
8h	-1023.9866	3.52	325.63	1989.14	2311.55

Установлено, что образование *Z*-продукта является симбатным сочетанием как ориентационных взаимодействий в реакционном комплексе альдегида со спиртом, используемым в качестве растворителя, который (реакционный комплекс) предшествует переходному состоянию, так и термодинамической предпочтительностью образовавшегося продукта, что следует из сравнения приведенных в табл. 1 энергий образования (предпочтительность 8 а и б относительно 8 с и d), а большой дипольный момент 8а указывает на то, что в полярных растворителях предпочтительной будет эта форма и вода будет содействовать взаимодействию (по ПМР – один конформер).

Лимитирующей стадией с точки зрения стереохимии и термодинамики процесса является образование промежуточного продукта X2, в котором, независимо от ориентации пиридина (структуры X2 в скобках), образуется *Z*-продукт 8Z, а не *E*-продукт 8E. Именно ВС в X2 оказывают преобладающее значение на стереохимию отщепления воды. Другой особенностью процесса является то, что альдегид находится в условиях избытка спирта в



Z конформации, отличающейся по полярности от E, однако последняя не оказывает влияния на стереохимию продукта. Более детально механизм представлен в диссертации.

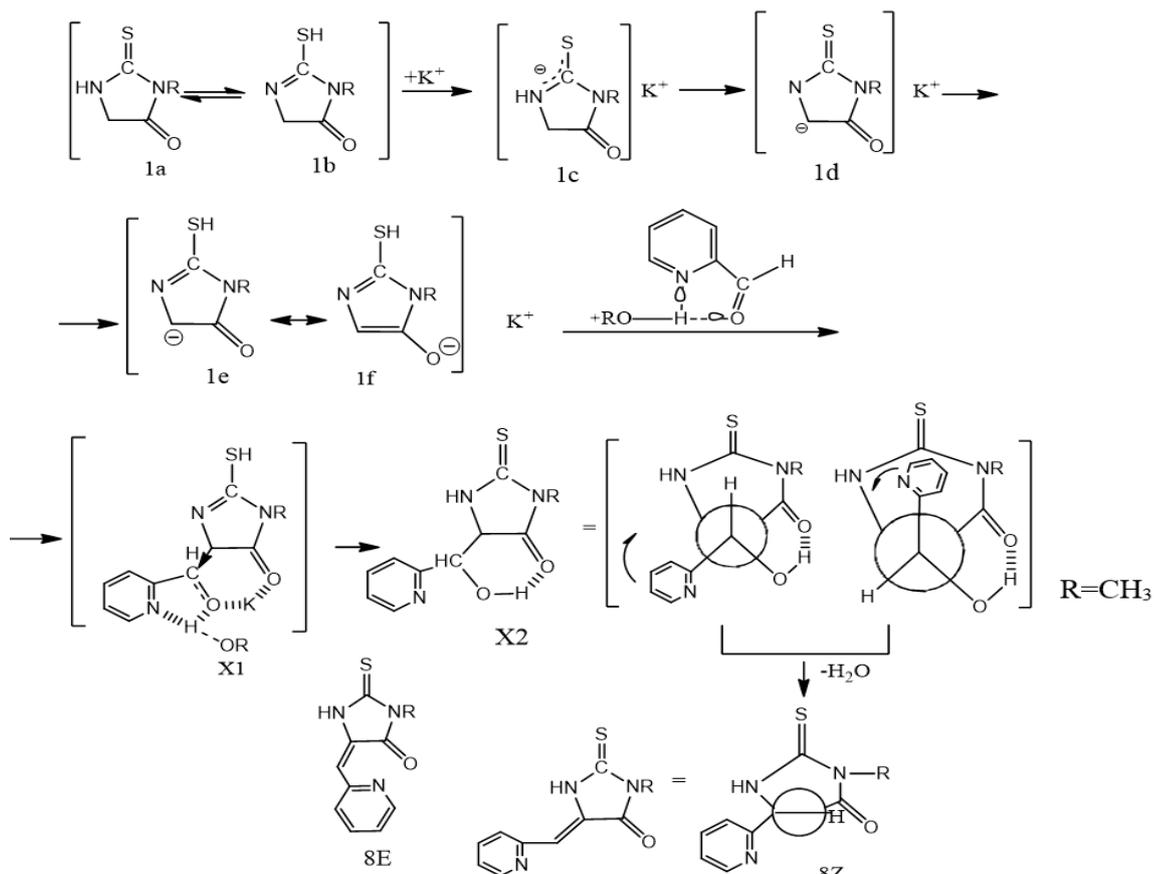
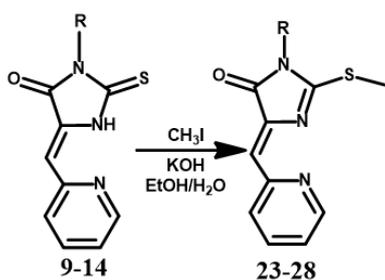


Рисунок 4 – Схема предполагаемого механизма образования Z-продукта

1.2 Алкилирование тиогидантоинов 9-14 йодистым метилом до имидазолонов 23-28

Для определения влияния структуры лиганда на способность к комплексообразованию проведен синтез имидазолонов **23-28** алкилированием 5-Z-пиридилметилден-замещенных 2-тиогидантоинов CH₃J в присутствии гидроксида калия в



качестве основания:

Рисунок 5 – Схема получения S-алкилированных тиогидантоинов или имидазолонов 23-28. R = аллил, 78% (23); R = циклопропил, 73% (24); R = фенил, 65% (25); R = бензил, 74% (26); R = 3-хлорфенил, 31% (27); R = 4-метоксифенил, 61% (28).

В результате реакции получены продукты 23-28 S-алкилирования с выходами от 31 до 78%, структура которых подтверждена данными спектроскопии и элементного анализа.

Методом ИК-спектроскопии прослежено влияние алкилирования на изменение электронного строения тиогидантоинового кольца.

Происходят изменения частот в области 1500-1800 см⁻¹, которые приведены ниже:

ν см ⁻¹	1505	1519	1591	1633	1709	1781	без C=N
ν см ⁻¹	1505	1534	1602	1622	1699	1799	с C=N

Высокие значения частоты колебаний амидной карбонильной группы согласуются с экспериментальными данными по длине связи (укорочение).

1.3. Алкилирование тиогидантоинов 9,11 1,2-дибромэтаном до имидазолонов

При алкировании 5-(Z)-пиридилметилзамещенных 2-тиогидантоинов **9,11** 1,2-дибромэтаном были получены имидазолонны **29, 30** с двумя донорными хелатирующими фрагментами, соединенными двухуглеродным линкером.

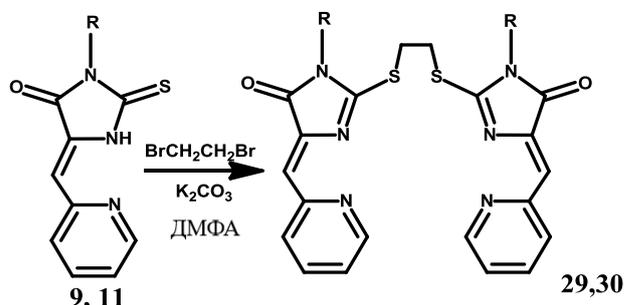
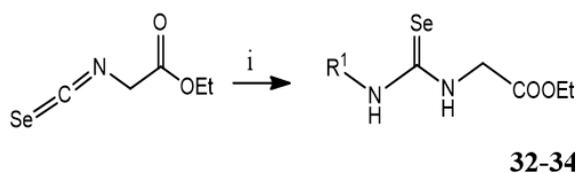
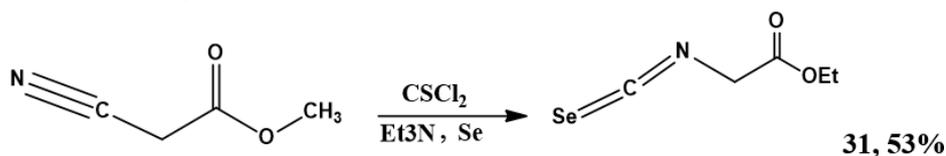


Рисунок 6 – Схема получения имидазолонов **29,30** реакцией с дибромэтаном. R = аллил, 90% (**29**); R = фенил, 71% (**30**).

1.4. Синтез производных 2-селеногидантоинов

Учитывая высокую биологическую активность селенопроизводных - селеномочевин, последние были получены в результате реакции между изоселеноцианатом этилацетата и ароматическими аминами. Исходный этил 2-изоселеноцианоацетат **31** получали по схеме:

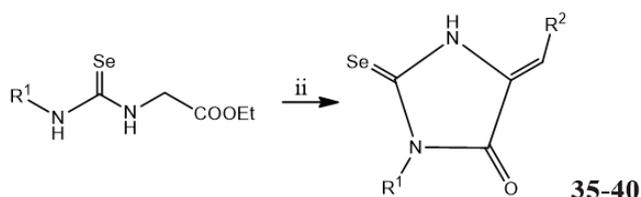


В качестве растворителя используется диэтиловый эфир вместо ТГФ или DCM, поскольку это позволяет упростить процесс очистки и уменьшить количество примесей.

i – R¹ – NH₂, ДМАП (1 мол. %) или без основания, Et₂O; R¹ = циклопропил, 97% (**32**); R¹ = фенил, 41% (**33**); R¹ = 4-метоксифенил, 82% (**34**).

1.5. Синтез и цитотоксичность 2-селеногидантоинов

Исходные селеногидантоины получали по следующей схеме:



ii – 1) R² – CHO, КОН (2%), EtOH; 2) NH₄Cl/H₂O, R¹,R² = циклопропил, пропил, 69% (**35**); R¹,R² = циклопропил, фенил, 91% (**36**); R¹,R² = фенил, фенил, 58% (**37**); R¹,R² = циклопропил, 4-этоксифенил, 98% (**38**); R¹,R² = фенил, пропил, 76% (**39**); R¹,R² = 4-метоксифенил, пропил, 55% (**40**).

Промежуточные селеногидантоины **35-40** способны к селенол-селеноновой таутомерии, за счет чего обладают достаточно высокой SeH-кислотностью (ср.: pK_a (Me—SeH) = 5.2; pK_a (Ph—SeH) = 5.9). Они легко депротонируются под действием неорганических оснований в полярных апротонных растворителях (ДМСО, ДМФА).

1.6. Синтез 4,4'-замещенных-2,2'-(этан-1,2-диилдиселенил-диил)бис(1Н-имидазол-5(4Н)-онон 41-46

При обработке соединений **35-40** избытком K_2CO_3 в ДМФА окраска смеси становится красной, что обусловлено образованием селенолята. К полученному раствору при температуре $-10\text{ }^\circ\text{C}$ порциями добавляли α,ω -дибромалкан.

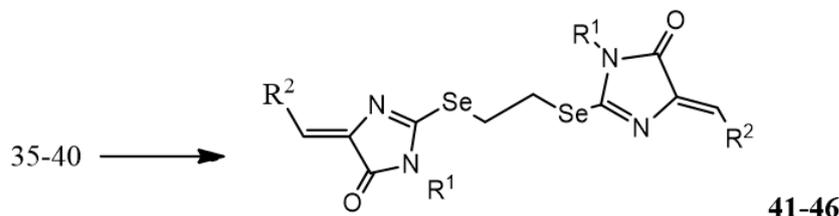


Рисунок 7 – Схема получения 4,4'-замещенных-2,2'-(этан-1,2-диилдиселенилдиил) бис(1Н-имидазол-5(4Н)-онон, $R^1, R^2 =$ циклопропил, пропил, 71% (41); $R^1, R^2 =$ циклопропил, фенил, 67% (42); $R^1, R^2 =$ циклопропил, 4-этоксифенил, 68% (43); $R^1, R^2 =$ фенил, фенил, 83% (44); $R^1, R^2 =$ фенил, пропил, 60% (45); $R^1, R^2 =$ 4-метоксифенил, пропил, 84% (46).

Оптимизированы условия получения соединений **41-46**. В среде ДМСО возрастала доля продукта моноалкилирования, а при увеличении продолжительности проведения реакции смесь осмолалась.

1.7. Оценка цитотоксичности 4,4'-замещенных-2,2'-(этан-1,2-диилдиселенил-диил)бис(1Н-имидазол-5(4Н)-онон

Для новых соединений проведена оценка их цитотоксичности *in vitro* по стандартному методу МТТ (коллометрический тест для оценки метаболической активности клеток) (табл. 2) с использованием клеточных линий МСF-7 (аденокарцинома молочной железы), А549 (аденокарцинома легкого), VА-13 (фибробласты легкого с низкой скоростью роста) и НЕК293Т (высоко-трансфицируемое производное клеток 293 эмбриональной почки человека, содержит Т-антиген SV40). В качестве соединений сравнения - Энзалутамид (антагонист андрогенов) и Нутлин-3а (ингибитор взаимодействия белков p53 и MDM2).

Таблица 2 – Цитотоксичность (CC_{50}) полученных соединений **41-46**.

Соединение	$(CC_{50})/\mu\text{M} \cdot \text{л}^{-1}$			
	VА - 13	A549	МСF-7	НЕК293Т
41	3.3 ± 0.5	2.7 ± 0.4	17.5 ± 2.3	9.9 ± 0.7
42	7.5 ± 1.4	25.0 ± 5.8	52.7 ± 16	54.1 ± 12.5
43	13.9 ± 3.1	8.0 ± 0.7	32.7 ± 5.5	4.7 ± 0.7
44	16.9 ± 3.2	4.6 ± 1	131.8 ± 46.4	3.1 ± 0.9
45	1.9 ± 0.3	1.7 ± 0.1	4.8 ± 0.5	4.5 ± 0.3
46	14.4 ± 1.1	11.6 ± 0.9	33.5 ± 5.1	12.5 ± 0.8
Нутлин-3а	-	15.1	8.3	-
Энзалутамид	63.4	21.2	>100	5.1 ± 0.3

Все исследованные соединения показали высокую неспецифичную токсичность по отношению к перечисленным выше клеточным линиям. Соединения **43** и **44** продемонстрировали селективность к линиям НЕК293Т и А549 по сравнению с нераковой клеточной линией VА-13. Наиболее токсичным оказалось соединение **45**,

для которого величина CC_{50} почти на порядок превышает цитотоксичность контрольных соединений, а также соединения **41** и **46** с изопропилиденовым заместителем в положении 5 имидазолонового цикла.

2. Получение координационных соединений

Комплексные соединения металлов представляют интерес ввиду разнообразия биологического воздействия на живой организм. Медьсодержащие соединения могут стать безопасной альтернативой платиновым цитотоксическим препаратам, обладающим рядом побочных эффектов, как-то: нефротоксичность, миелотоксичность, нейротоксичность.

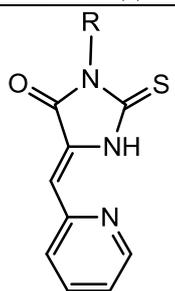
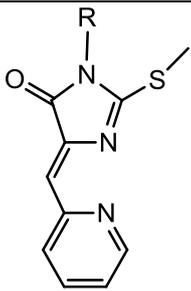
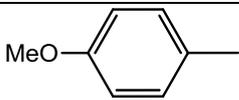
Координирование лигандов металлом может происходить различными способами, так как соединения данного класса обладают тремя типами донорных атомов - N, O и S.

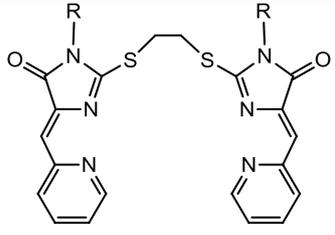
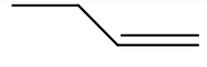
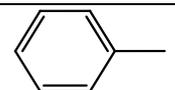
Синтезированные лиганды исследовались в комплексообразовании с солями ряда металлов. В таблице 3 представлены полученные соединения. Лиганды типа 1 образуют биядерные комплексы состава $(L-H)_2MCl_2$. При этом они координируют ионы металлов атомами азота тиогидантоинового и пиридинового циклов, а также атомом серы.

Лиганды типа 2, содержащие в своем составе два алкилированных тиогидантоиновых фрагмента, образуют биядерные комплексы типа LM_2Cl_3 или LM_2Cl_4 . Координация ионов металла осуществляется по двум пиридиновым атомам азота и двум атомам азота N(1) тиогидантоинового цикла.

Соединения имели глубокую окраску, что так же подтверждает образование комплексов, которое сопровождается Redox-процессами и существенной пространственной перестройкой лиганда.

Таблица 3 – Полученные координационные соединения

Лиганд	Заместитель, R	Соль	Структура	№
	p-MeO-Ph-	CuCl ₂ *2H ₂ O	(RA) ₂ Cu ₂ выделен индивидуально	13a
		NiCl ₂ *6H ₂ O	смесь	13b
	m-Br-Ph- 2,5-ди-ОМе- C ₆ H ₃ CH ₂ -	CuCl ₂ *2H ₂ O	смесь	16a
		CoCl ₂ *6H ₂ O	смесь	20a
		NiCl ₂ *6H ₂ O	(RA) ₂ Ni выделен	20b
		CuBr ₂	смесь	22b
	циклопропил	CuBr ₂	(RA)CuBr ₂	24a
	Ph-	CuCl ₂ *2H ₂ O	(RA)CuCl ₂	25a
		CuBr ₂	(RA)CuBr ₂	25 b
	m-Cl-Ph-	La(NO ₃) ₃	(RA)La(NO ₃) ₃	27a
		CuBr ₂	(RA) ₂ Cu	27b
		Cd(NO ₃) ₂ *4H ₂ O	(RA)Cd(NO ₃) ₂	28a
		CrCl ₃	(RA)CrCl ₃	28b
		SnCl ₂	(RA)SnCl ₂	28c
		La(NO ₃) ₃	(RA)La(NO ₃) ₃	28d

		$\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	$(\text{RA})\text{Ni}_2\text{Cl}_4$	29a
		$\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$(\text{RA})\text{Cu}_2\text{Cl}_3$	29b
		CuBr_2	$(\text{RA})\text{Cu}_2\text{Br}_3$	29c
		$\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$(\text{RA})\text{Cu}_2\text{Cl}_3$	30a
		$\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	$(\text{RA})\text{CoCl}_2$	30b
		AgCl	$(\text{RA})\text{AgCl}$	30c
		$\text{CuBr}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$(\text{RA})\text{Cu}_2\text{Br}_4$	30d

Комплексы **13b**, **16a**, **20a**, **22b** в индивидуальном виде выделить не удалось, так как в ходе реакции образуется смесь комплексов, на что указывают данные масс-спектрометрии и данные элементного анализа (расхождение до 5%). Причиной такого поведения является структура лиганда, который может выступать в различных ипостасях:

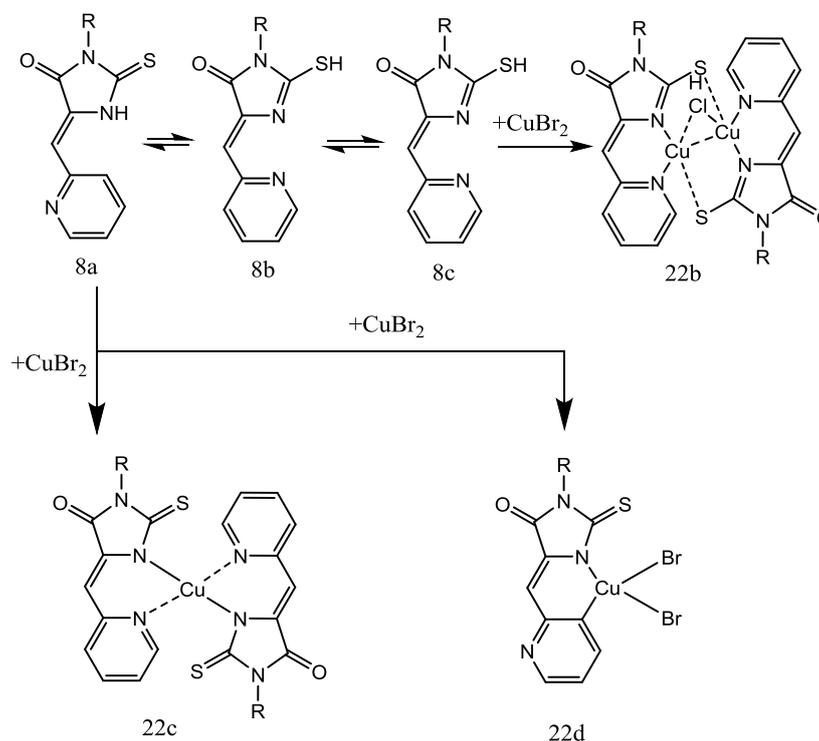


Рисунок 8 – Схема возможных направлений образования комплексов лигандом **8**.

Поэтому лиганды этого гетеродентантного строения (**13**, **16**, **20**, **22**) отнесены нами к лигандам первого типа.

Принципиально отлично ведут себя лиганды второго типа, не способные к тион-тиольной таутомерии, и комплексы можно выделить в индивидуальном виде. Для комплексов **24a**, **29b**, **29c**, **30d** структура доказана методом рентгенографии.

Обнаружены интересные особенности, связанные со строением комплексов в кристалле. И использование в имидазолоне **6** в качестве *R* циклопропильного заместителя приводит к структуре молекулярного кристалла, образованного двумя типами зеркальных антиподов *A* и *B*, которые являются контактными конформерами.

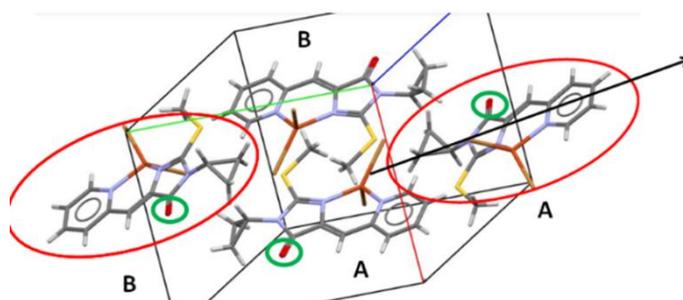


Рисунок 9 – Комплекс CuBr_2 и 2-циклопропил-тио-5-(пиридилметилен)-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-она (упаковка в кристалле) **24a**.

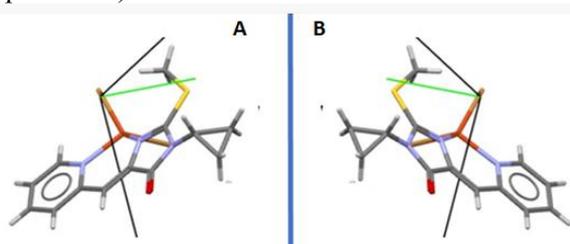


Рисунок 10 – Молекулы А и В являются хиральными, не имея асимметрических атомов, и различаются только ориентацией циклопропильного заместителя.

Эти две молекулы-антиподы в кристалле имеют центр инверсии, а также ось 21 и плоскость σ , пространственная группа $P2_1/n$. Асимметричность сохраняется и при допущении плоскостного строения эндоциклического атома N. Из структуры следует, что на самом деле атом N имеет не плоскостное строение, не смотря на его амидный характер.

Все циклопропаны в кристалле параллельны попарно друг другу, и между собой образуют угол 64.87° и, естественно, параллельны друг другу в каждом стеке.

Обнаруженное явление можно отнести к контактной конформерии - сосуществование разных конформеров в одном кристалле..

Лиганд **29** был исследован в реакции с CuBr_2 . В отличие от ожидаемого биядерного парамагнитного комплекса с двумя атомами Cu(II) , впервые получен смешанно валентный комплекс Cu(I/II) , обладающий рядом уникальных свойств: цветом, высоким значением частоты валентного колебания C=O амидного фрагмента (сдвиг почти на 100 см^{-1}), отклонениями структуры атомов меди от классически образцовых комплексов меди (I/II).

Сравнение структуры полученного координационного соединения с продуктом реакции того же лиганда с CuCl_2 , полученного Е.К.Белоглазкиной с сотр., показывает, что строение образующегося комплекса определяется, в первую очередь, структурой лиганда, а не противоиона исходной соли.

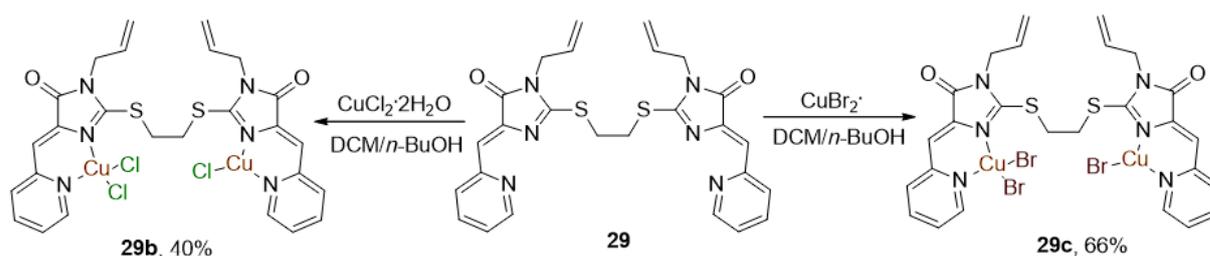


Рисунок 11 – Схема получения координационных соединений **29b** и **29c**.

Наиболее заметными различиями в структуре лиганда **29** и его биядерных медных комплексов является то, что в исходном лиганде пиридиновый атом азота находится в *анти*-положении по отношению к атому N(1) имидазолонового цикла, вероятно, из-за отталкивания НЭП атомов N. Напротив, в комплексах **29b** и **29c** НЭП N располагаются в *син*-положении из-за возможности в такой конформации хелатировать ион Cu.

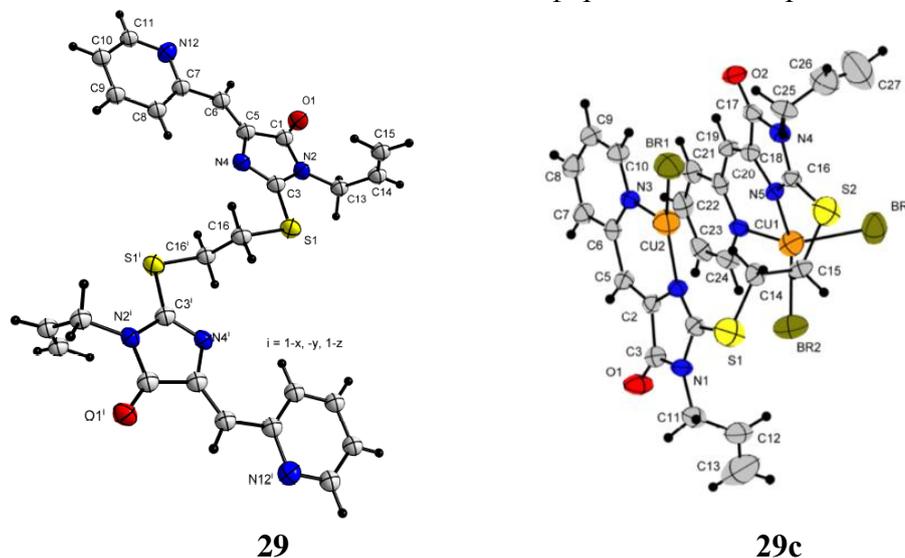
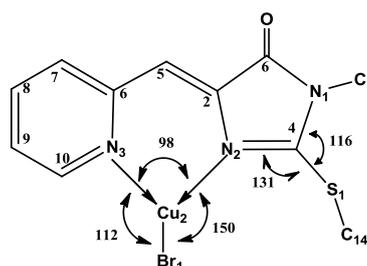


Рисунок 12 – Графики тепловых эллипсоидов для исходного лиганда **29** и его комплекса **29c** при уровне вероятности 50%.

В лиганде **29** две пиридилметиленовые π -системы максимально удалены друг от друга, а в комплексах **29b** и **29c** они располагаются друг над другом, хотя, судя по расстоянию между центроидами пиридиновых и имидазолоновых циклов, истинное π - π -стэкинг-взаимодействие в этих комплексах отсутствует. Диэдральный угол S(1)-C(14)-C(15)-S(2) = 177.9(4), т.е. транс расположение сохраняется при переходе от лиганда к комплексу. Интерес представляет строение атомов меди, как Cu(II), так и Cu(I) в комплексе. Для Cu(I) сумма валентных углов составляет практически 360°, т.е. строение плоское.



- \angle Br₁-Cu₂-N₂ ~ 150°
- \angle Br₁-Cu₂-N₃ ~ 112°
- \angle N₃-Cu₂-N₂ ~ 98°
- \angle Cu₂-N₂-C₄ ~ 134°
- \angle N₂-C₄-S₁ ~ 131°
- \angle C₄-S₁-C₁₄ ~ 103°
- \angle N₁-C₄-S₁ ~ 116°

Рисунок 13 – Валентные углы во фрагменте комплекса с Cu (I)

Углы N2-Cu2-N3, Br-Cu2-N2 и Br-Cu2-N3 равны 98, 150 и 1120, соответственно, хотя теоретически они должны быть по 120°, учитывая практически плоское строение меди.

Удивительно значение двух углов: N3-Cu2-Br1 N2-Cu2-Br1, - 112° и 150°, и это при практически симметричном лиганде N-C-C-C-N. Разница составляет 38°. Деформация валентных углов атома меди приводит к изменению его магнитных свойств при сохранении лигандного окружения, поэтому чрезвычайно важно понять или выявить причины такого изменения. Причиной является отрицательное электростатическое взаимодействие НЭП атомов брома и серы через пространство (между этими атомами нет

других, блокирующих это взаимодействие атомов или центроидов электронной плотности), что приводит к существенному изменению валентных углов соответствующих атомов меди и углерода.

Таким образом, можно заключить, что соединения на основе 5-пиридилметилентиогидантоина оказываются специфическими лигандами в реакциях комплексообразования и экзоциклический заместитель у атома азота N1 (рис.4) цикла, независимо от $\pm I$ и $\pm M$ -эффектов, не влияет на эту специфику. Аналогичные изменения претерпевают валентные углы и у второго атома Cu: плоская квадратная структура превращается в пирамидальную.

Заключение

Синтезированные лиганды и комплексы на их основе подтвердили перспективность работ в области химии 2-метиленипиридилтиогидантоинов и их селенопроизводных.

Найденное явление конформационной хиральности комплекса $CuBr_2$ и 2-циклопропи-тио-5-(пиридилметилен)-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-она в кристалле представляет интерес для исследования закономерностей как образования, так и проявления магнитооптических свойств. Предложенная детальная схема стереоспецифического образования Z-продукта подтверждена методами квантовой химии и детерминирует роль растворителя (спирта) на стереоспецифичность.

Выводы

1. Соединения на основе 5-пиридилметилентиогидантоина оказываются специфическими лигандами в реакциях комплексообразования и экзоциклический заместитель у атома азота цикла, независимо от $\pm I$ и $\pm M$ -эффектов, не влияет на эту специфику, а наличие тион-тиольной таутомерии приводит к образованию смесей из трех комплексов.
2. Частота валентных колебаний пиридиниевого цикла при 1580 см^{-1} как расхождение экспериментально полученных нами частот по сравнению с ранее известными для пиридина может использоваться в качестве количественной характеристики изменения донорных свойств в синтезированных нами гидантоинах и может рассматриваться как интегральный параметр тиогидантоина, отражающий его влияние на пиридиниевый цикл.
3. Отрицательное электростатическое взаимодействие НЭП атомов брома и серы через пространство (между этими атомами нет других, блокирующих это взаимодействие атомов или центроидов электронной плотности) приводит к существенному изменению валентных углов соответствующих атомов меди и углерода, выражающееся в изменении квадратной (плоской) координации атома меди на тетраэдрическую;
4. В ИК-спектрах наблюдаются колебания, практически точно совпадающие по частоте ($704 \pm 2\text{ см}^{-1}$). Эти частоты соответствуют деформационным колебаниям C-H-связей относительно плоскости пиридинового кольца в приведенных молекулах тиогидантоинов, никотинамида и пиридина; они могут служить репером при идентификации пиридинового цикла в многочисленных производных 2-метиленипиридилтиогидантоинов.
5. Наиболее токсичным оказалось соединение **45**, для которого величина CC_{50} почти на порядок превышает цитотоксичность контрольных соединений, а также соединения **41** и **46** с изопропилиденовым заместителем в положении 5 имидазолонового цикла.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Полученные данные по цитоактивности ряда полученных соединений открывают широкие возможности расширения панелей мишеней для более детальной оценки цитотоксического потенциала как синтезированных соединений, так и новых производных тиогидантоинов. Можно полагать перспективным проведение дополнительных исследований механизма действия, например, изучение связывания комплексов с БСА, их способности к интеркалированию ДНК и ингибированию протеосом и т.д.

Полученные данные о электронной лабильности тиогидантоинового цикла под влиянием отдельных заместителей представляют определенный интерес в расширении круга исследований, направленных на выявление приоритетности электронной структуры молекул над геометрической и в других рядах органических соединений.

Список работ, опубликованных автором

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. 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.

5. 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.

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

7. 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-пиридилметилден)-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.

8. 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.

9. 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.

10. Ahmed S. H. Al-Khazraji. (4Z,4'Z)-2,2'-(Ethane-1,2-diylbis(sulfanediyl))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).