

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу
Аль-Хазраджи Ахмеда Сухди Хади, выполненную на тему:
**«Синтез тио- и селеногидантоинов и комплексов на их основе с потенциальной
противораковой активностью»** и представленную в Диссертационный совет
РХТУ.1.4.01 ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени
Д.И. Менделеева» на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 1.4.3 Органическая химия

Актуальность темы.

Комплексные соединения на основе замещенных 2-тио- и селеногидантоинов являются новыми типами 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 обладают противоопухолевой активностью. В свою очередь, 5-замещенные тиогидантоины также проявляют различные типы фармакологической активности, в том числе противосудорожную, противотромботическую и противоопухолевую.

Поэтому разработка методов получения координационных соединений на основе производных 2-тиогидантоинов и их селеноаналогов, а также исследование их физико-химических свойств и биологической активности, является актуальной задачей.

Научная новизна заключается в том, что предложены новые и оптимизированы известные методы направленного синтеза 2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-онов, 2-аминоимидазолин-4-онов и новых бис(селено-имидазолоновых) производных, содержащих алкильные и ароматические заместители при атоме N(3) цикла. Произведена 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.

Теоретическая и практическая значимость работы.

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.

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.

Изучена цитотоксичность ряда полученных веществ и показана перспективность развития работ в направлении как синтеза новых соединений, так и синтеза комплексов металлов с такими лигандами.

Структура и объем работы.

Диссертация выполнена в классической форме и 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.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Выводы из диссертационной работы и положения, выносимые на защиту, являются обоснованными и отражают основные результаты проведенного исследования.

Строение всех полученных соединений было подтверждено широким спектром современных физико-химических методов анализа, включающих спектроскопию ЯМР, масс-спектроскопию высокого разрешения, элементный анализ.

Апробация работы. По материалам диссертации опубликовано 5 статей в том числе в изданиях, рекомендуемых ВАК и индексируемых Scopus и Web of Science, а также результаты диссертации были представлены в виде тезисов и докладов на 5 конференциях.

Замечания по работе.

1. В работе диссертантом не обоснован выбор циклопильного заместителя, в отличие от других, предполагающих последующую модификация лиганда?
2. При обосновании разбиения лигандов на два типа упор сделан на тион-тиольную изомеризацию при исключении амид-имидной в этих же циклах.
3. Автор не привел обоснования выбора метода квантовых расчётов ORCA на фоне других, доступных в настоящее время?
4. В диссертации не обсуждается вопрос: «Почему алкилирование идет по сере, а не по атому азота?»
5. Автором установлен интересный факт пинцетного схлопывания лиганда, но предположений - почему происходит схлопывание лиганда при комплексообразовании в обсуждении результатов не представлено?
6. Не совсем ясен выбор кадмия в качестве комплексообразователя, соединения которого токсичны.
7. Автором выполнена уникальная и большая работа по соотношению полос в ИК спектрах, что является редкостью в статьях и квалификационных работах. Была ли необходима такая детальная расшифровка ИК-спектров и какая от этого польза?
8. Чем диссертант руководствовался при выборе типа испытаний на биологическую активность?
9. Не ясно, почему в качестве референсных соединений были выбраны энзалутамид и нутлин-3а.
10. Каким может быть предполагаемый механизм цитотоксичности комплексов и лигандов?

Кроме этого в диссертации встречаются опечатки, неудачные выражения, например, стр. 32, 53, 54, 62, 81 и т.д.

На стр. 59, 60 отсутствуют подписи под рисунками.

Данные недостатки носят несущественный характер и не сказываются на общей положительной оценке диссертационной работы.

Заключение. Диссертационная работа Аль-Хазраджи Ахмеда Сухди Хади представляет собой завершенное научное исследование, которое можно характеризовать как квалифицированную работу, вносящую вклад в решение проблемы поиска новых комплексных соединения с потенциальной противораковой активностью. Обоснованность выводов не вызывает сомнений. Автореферат и публикации достаточно широко отражают

содержание диссертации. Научное исследование, выполненное в соответствии п. 1. «Выделение и очистка новых соединений», п. 3. «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», п. 4. «Развитие теории химического строения органических соединений», п. 6. «Выявление закономерностей типа «структура – свойство»», п. 10. «Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений» представляет собой завершённое исследование по специальности 1.4.3. Органическая химия и соответствует всем требованиям п.2 «Положения о порядке присуждения ученых степеней в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет Д.И. Менделеева», утвержденном приказом ректора РХТУ им. Д.И. Менделеева №1523 от 17.09.2021 г., а ее автор, Аль-Хазраджи Ахмед Сухди Хади, заслуживает присуждение ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент

Заведующий лабораторией Синтеза физиологически активных соединений, научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича»

кандидат химических наук,
научный сотрудник

Золотцев Владимир Александрович

119121, Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр.8
Тел./факс: +7(499) 246-58-20

10.11.2023₂

Подпись

Золотцев

заверяю

Ученый секретарь ИБМХ к.х.н. Карло

