

## ОТЗЫВ

официального оппонента Грачева Михаила Константиновича 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 работы.** Разработка путей синтеза новых представителей лекарственных средств для химиотерапии онкологических заболеваний уже на протяжении многих лет остается одним из приоритетных направлений современной органической и фармакологической химии. В этом направлении в последние годы особое внимание обращено на адресную доставку лекарственных средств (*targeted site delivery*), что во многих случаях позволяет достичь значительно большей эффективности при минимальном повреждении здоровых клеток. Последнее обстоятельство имеет огромное значение при лечении онкологических заболеваний, где предъявляются особые требования к доставке и избирательному действию лекарственного соединения. Сначала среди таких лекарств особое место занимали противоопухолевые препараты на основе органических производных кислот фосфора и комплексных соединений платины. Однако оказалось, что им присущ ряд существенных недостатков, связанных в первую очередь с абиогенностью платины и, как следствие этого, трудности в их практическом применении. Поэтому более перспективным кажется исследование противоопухолевых препаратов на основе комплексов с другими, биогенными металлами, например, цинк, железо, кобальт и медь. Одновременно с этим в последние годы внимание привлекли доступные тиогидантоины, которые обладают широким спектром физиологического действия, особенно в комплексах и редокс-активных конъюгатах с некоторыми переходными металлами. В ряду гидантоинов особое место занимают селеногидантоины, обладающие антиоксидантной и противоопухолевой активностью, которые привлекают всё большее и большее внимание исследователей, работающих в этой области. Представленная работа как раз и развивает это направление, которое должно связать поиск эффективных методов синтеза новых представителей тио- и селеногидантоинов с исследованием их биологической активности. Действительно, как справедливо об этом указывает соискатель, такое сочетание может привести к созданию новых препаратов с уникальными фармакологическими свойствами.



Поэтому общая задача, поставленная Аль-Хазраджи Ахмед Сухди Хади, – синтез и выявление биологически активных соединений в ряду лигандов и комплексов металлов, где в качестве лигандов выступают производные 2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-онов, 2-алкилтиоимидазолин-4-онов и 2-аминоимидазолин-4-онов и их селеноаналогов, является **актуальной** и имеющей важное **практическое значение**.

**Общая структура работы.** Диссертационная работа построена по классической схеме и состоит из шести частей: введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка цитируемой литературы. Диссертация изложена на 198 листах машинописного текста, содержит 104 рисунка и 24 таблицы. Список цитируемой литературы включает 276 наименований.

Литературный обзор (Глава 1) достаточно объемный (37 стр.) и содержит все необходимые данные, относящиеся к данному исследованию. Он логично включает практически все данные как о синтезе самих производных гидантоинов, так и их тио- и селеноаналогов. Причем, если о синтезе и применении тиогидантоинов имеется достаточно много литературных сведений, то с селенопроизводными ситуация выглядит скромнее, что достаточно хорошо описано соискателем в разделе 1.4. литературного обзора. В каждом разделе литературного обзора проанализированы наиболее характерные способы синтеза тио- и селеногидантоинов, проведен их критический анализ, а также, что важно, фармакологические особенности действия этих соединений. Хочется особо подчеркнуть, что соискателю удалось хорошо разобраться в довольно разноплановых работах и представить их в выгодном для себя свете. В целом литературный обзор дает правильное представление об успехах и проблемах в этой области, включает более чем достаточное количество литературных ссылок (около 180), причем главным образом 5 – 10-и летней давности (!), удачно иллюстрирован и, главное, подготавливает читателя к последующему обсуждению собственных экспериментальных результатов.

Центральная часть работы – Обсуждение результатов (Глава 2) – логично начинается с четкой формулировки и создания общего плана предстоящего экспериментального исследования. В разделе 2.1. представлен синтез производных 2-тиогидантоинов, среди которых особое место занимают 5-пиридилметиленовые производные, механизм получения которых и особенности строения достаточно подробно рассмотрены в диссертации. Так можно отметить особую тщательность при обсуждении ИК-спектров соединений для подтверждения их строения (таблица 1 на стр. 56,57 и таблица 2 на стр. 63,64). На рис. 15 (стр. 73) представлен предполагаемый механизм образования продуктов Z-конфигурации, который, хотя и носит



умозрительный характер, но вполне может быть принят как достоверный. Далее в разделе 2.1.3. изучено алкилирование тиогидантоинов йодистым метилом, которое ожидается проходит по более «мягкому» атому серы и приводило к оригинальным имидазолонам. С учетом упомянутой важной биологической роли селеноорганических соединений особый интерес привлекает раздел 2.2, посвященный синтезу производных 2-селеногидантоинов. Среди многих синтезированных соединений, на мой взгляд, особое внимание должно быть обращено на тио- (соединения **29**, **30**) и селенопроизводные (соединения **41** – **46**) имидазолы с двумя хелатирующими фрагментами, соединенные диметиленовым линкером, поскольку наличие двух хелатирующих фрагментов значительно расширяет координационные возможности этих соединений. В полном соответствии с поставленными задачами, экспериментальную часть работы завершает получение координационных соединений с рядом металлов, среди которых логично были выбраны, главным образом, соединения меди (и ряд других). Интерес здесь может быть обусловлен тем, что координирование лигандов металлом может проходить по одному (или нескольким) донорному атому – азот, кислород, сера. Полученные данные рентгеноструктурного анализа для соединений **24a**, **29b**, **29c** и **30d** достоверно показали, что координирование проходит только по атомам азота пиридинового фрагмента и атому азота положения 1 тиогидантоинового фрагмента. Представленные данные по цитотоксичности *in vitro* ряда синтезированных соединений показали перспективность дальнейших испытаний некоторых из синтезированных соединений.

В экспериментальной части диссертации (Глава 3) приведены все необходимые данные для синтеза целевых соединений, так что при желании они могут быть надежно воспроизведены. Представленные синтезы полученных в работе производных 2-тиогидантоинов, их селенопроизводных и координационных соединений 3-х типов являются достаточно сложными и потребовали известного мастерства соискателя.

В целом работа выполнена на самом высоком экспериментальном уровне с привлечением современных инструментальных методов исследования, например, различных вариантов спектроскопии ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа и др. Выводы логично вытекают из представленных результатов работы, а приведенные публикации (индексируемые в базе данных Web of Science, Scopus и РИНЦ) подтверждают уровень полученных результатов. **Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации. Достоверность и новизна выдвинутых научных положений, выводов и рекомендаций не вызывают сомнений.**



Рецензируемая работа лишена серьезных недостатков. Тем не менее, можно сделать ряд критических замечаний, не носящих принципиального характера.

1. В диссертации обойден стороной вопрос предпочтительного алкилирования атома серы на фоне тризамещенного атома азота в тиогидантоинах, не приводятся данные, объясняющие данное направление реакции.
2. Из текста диссертации не следует насколько важно и актуально изменение полос амидного фрагмента в ИК спектрах, которому диссертант уделяет столько места в диссертации?
3. Не совсем ясен выбор кадмия в качестве комплексообразователя. Как известно, соединения кадмия достаточно токсичны и возможно ли их применение в составе лекарственных препаратов?
4. К сожалению, не для всех выделенных продуктов определены температуры плавления и выполнен элементный анализ.
5. В литературном обзоре приводятся направления использования комплексов с переменной валентность атома металла и можно было ожидать, что диссертант предпримет определенные усилия по исследованию свойств этого оригинального комплекса, в котором возможна внутримолекулярная передача электрона.  
В работе замечены опечатки, например: Стр. 5 заметители, Стр. 8 литературных, Стр. 54 Схемка, Стр. 62 идентифицируются, Стр. 81 экспериментальной м проч.
6. В тексте встречаются неудачные выражения, например, стр. 5 «цикл экзоциклические».
7. На стр. 59 отсутствует подпись к рисунку.

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

**Научная новизна** работы Аль-Хазраджи Ахмед Сухди Хади заключается в том, что предложены эффективные способы направленного синтеза 2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-онов и 2-аминоимидазолин-4-онов и их селеноаналогов, содержащих в 5-положении пиридиновые заместители. Обнаружена высокая лабильность электронной системы к природе заместителя у атома азота цикла и показана особая чувствительность этой системы к алкилированию атома серы.

**Практическая значимость** проведенного исследования заключается в том, что получены биядерные координационные соединения, имеющие атомы координирующего металла в разных степенях окисления; изучена

цитотоксичность ряда новых синтезированных соединений и показана перспективность их дальнейшего исследования.

Работа Аль-Хазраджи Ахмед Сухди Хади представляет интерес для исследований в различных областях органической, биоорганической, фармакологической химии, тонком органическом синтезе и ряде других междисциплинарных направлениях. **Все исследования выполнены лично автором или при его непосредственном участии.**

Диссертационная работа Аль-Хазраджи Ахмеда Сухди Хади по актуальности, новизне, практической значимости соответствует требованиям «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., так как вносит существенный вклад в исследование механизмов метиленовой конденсации и особенностей комплексообразования с лигандами, обладающими прототропными свойствами таутомерных систем, а ее автор, Аль-Хазраджи Ахмед Сухди Хади, заслуживает присуждение искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

#### Официальный оппонент

Заведующий кафедрой органической химии Института биологии и химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный педагогический университет»,  
доктор химических наук,  
профессор

Грачев Михаил Константинович

Специальности, по которым официальным оппонентом защищены кандидатская диссертация: 1.4.3 - Органическая химия и докторская диссертация: 1.4.8 - Химия элементоорганических соединений.

19435 Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1, стр. 1

Рабочий e-mail, рабочий телефон: [mkgrachev@yandex.ru](mailto:mkgrachev@yandex.ru), 8 903-189-0148



с.а.е. Кузнецова  
Я Ю  
Н.А. Кузнецова

09.11.2022

Г  
К