

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу
Аль-Хазраджи Ахмеда Сухди Хади «Синтез тио- и селеногидантоинов и комплексов на их основе с потенциальной противораковой активностью», представленную в на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия

Актуальность темы. Известно, что среди N,S-гетероциклов имеется множество структур, обладающих высокой противоопухолевой активностью. Координация таких систем по атомам серы- и азота с ионами переходных металлов, повышает эффективность их биологического, в том числе и противоопухолевого действия. В связи с этим 2-тио(селено)гидантоины и их S- и Se-алкилированные производные, содержащие как эндо-, так и экзоциклические донорные гетероатомы (сера, селен, азот), в том числе в виде функциональных групп различной природы, которые способны существовать в форме либо нейтральных молекул, либо анионов представляют большой интерес в качестве лигандов для получения хелатных комплексов с биогенными металлами-микроэлементами. Введение в 5-положение тио(селено)гидантоинового цикла дополнительных заместителей, содержащих эффективные донорные атомы, расширяет координационные возможности этих соединений. Известно также, что многие координационные соединения меди с лигандами гетероциклической природы проявляют высокую противоопухолевую активность (см. например, P.Ji, P.Wang, H.Chen, Y.Xu, J.Ge, Z.Tian, Z.Yan. *Potential of Copper and Copper Compounds for Anticancer Applications*. *Pharmaceuticals*, 2023, 16(2), 234; L.M.Balsa, E.J.Baran, I.E.León. *Copper Complexes as Antitumor Agents: In vitro and In vivo Evidence*. *Current Med. Chem.* 2023, 30(5), 510-557). Поэтому нет сомнений в том, что разработка методов получения координационных соединений на основе функционализированных производных 2-тиоксо-тетрагидро-4H-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.

На основании изложенного, цель работы, сформулированная автором как «Синтез и выявление биологически активных соединений в ряду лигандов и комплексов металлов, где в качестве лигандов выступают производные 2-тиоксо-тетрагидро-4H-имидазол-4-онов, 2-алкилтиоимидазолин-4-онов и 2-аминоимидазолин-4-онов и их селеноаналогов» представляется значимой и научно обоснованной.

Научная новизна. Прежде всего, следует отметить предложенные автором новые оптимизированные подходы к получению ряда функционально замещенных производных 2-тиоксотетрагидро-4H-имидазол-4-онов, 2-аминоимидазолин-4-онов, а также методики получения комплексов меди на их основе, отличающиеся простотой и высокой эффективностью. Впервые установлены закономерности строения и прототропных превращений ряда лигандов методами ИК спектроскопии и рентгеноструктурного анализа, проведена интерпретация полос поглощения в ИК спектрах для со-

единений с использованием квантово-химических расчетов. Показано, что электростатическое взаимодействие атомов брома и серы приводит к существенной деформации валентных углов в комплексах меди с тиогидантоинами в кристаллическом состоянии, которая проявляется в изменении плоскоквадратной конфигурации меди на тетраэдрическую. Найден интересный пример образования контактных конформеров в монокристалле комплекса дибромида меди с 2-циклопропил-тио-5-(пиридилметилен)-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-оном, обусловленного слабой пирамидальностью азота в положении 3 гетероцикла. Методом ИК спектроскопии показано, что положение полосы амид I (валентные колебания связи C=O) в тиогидантоинах зависит от природы заместителя при атоме азота. Установлено, что алкилирование атома серы приводит к увеличению ароматичности гетероцикла.

Теоретическая и практическая значимость работы. Говоря о теоретической значимости исследования, следует отметить, что проведенный в работе анализ причин стереоселективности конденсации тиогидантоинов с альдегидами с помощью квантово-химических расчетов позволил уточнить многие детали механизма реакции и влияния природы используемого растворителя. Большую ценность представляют разработанные авторами методики синтеза большого круга гетероциклических систем и их комплексов с солями меди, оптимизация условий образования гомобиядерных комплексов меди с различным состоянием окисления, а также сведения об их устойчивости. Полученные данные о кристаллической структуре таких комплексов позволяют их рассматривать в качестве удобных простых моделей, помогающих уточнить различные детали окислительно-восстановительных реакций, катализируемых оксидазами с участием меди в биологических объектах. Установлена противораковая активность некоторых полученных соединений. Так, показано, что (5*Z*,5'*Z*)-2,2'-(этан-1,2-диилбис(селандиил))бис(5-(2-метилпропилиден)-3-фенил-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-он (соединение **45**) проявляет высокую активность против клеточных линий рака молочной железы MCF-7 (4.8 ± 0.5 мкг/мл) и рака легкого A549 (1.7 ± 0.1 мкг/мл). Следует также упомянуть и (5*Z*,5'*Z*)-2,2'-(этан-1,2-диилбис(селандиил))бис(3-циклопропил-5-(2-метилпропилиден)-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-он) (соединение **41**), которое также высоко цитотоксично по отношению к клеточной линии рака легкого A549 (2.7 ± 0.4 мкг/мл). Цитотоксичность этих соединений заметно превосходит активность выбранных препаратов сравнения «энзалутамид» и «нутлин-3а».

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 197 страницах, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка процитированных литературных источников. Список цитируемой литературы включает 276 ссылок на отечественные и зарубежные работы. Диссертация содержит 24 таблицы и 104 рисунка в главах 1-3, а также 13 пронумерованных рисунков масс-спектров и ИК спектров в главе 3 (экспериментальная часть). Следует отметить, что из 104 рисунков большинство – схемы реакций и формулы соединений.

Литературный обзор посвящен методам синтеза производных имидазолидин-2,4-диона (гидантоина), тиогидантоина, селеногидантоина, ряда других гетероциклов (пиразолов, бензотиазолов), а также химии координационных соединений различных металлов, в которых перечисленные гетероциклы являются лигандами. В обзоре процитированы 180 литературных источников. Он включает не только синтетические аспекты химии упомянутых гетероциклов – подробно представлены также и данные по строению и кристаллической структуре различных координационных соединений, полученных на их основе. Вместе с тем, необходимо отметить, обзор не имеет назва-

ния, раздел 1.2.2 называется «Фотопереключаемые лиганды», что очень широко. Раздел 1.3 также назван очень широко как «Координационные соединения». Более корректно было бы название, связанное с типами используемых гетероциклов как лигандов, что согласовалось бы с направлением исследований автора. То же относится к разделу 1.4.3, название которого «Селеносодержащие, теллуросодержащие и палладийсодержащие соединения» звучит непонятно. Что общего между соединениями палладия, селена и теллура? На самом деле в этом разделе представлены данные по комплексам палладия, платины и марганца. В целом обзор подробный и подтверждает актуальность сформулированной в работе цели.

Глава, посвященная обсуждению результатов, изложена на 71 страницах, и включает подробный анализ синтеза и строения производных тио- и селеногидантоинов, а также комплексов меди на их основе. При этом автор широко использует литературные данные для сравнения с полученными результатами. В экспериментальной части представлены методики получения, спектральные характеристики полученных соединений, результаты рентгеноструктурных экспериментов и квантовохимических расчетов. В этой главе автор дополнительно представил 13 рисунков масс-спектров и ИК спектров.

Достоверность полученных результатов не вызывает каких-либо сомнений. Работа носит комплексный характер – подкреплена использованием всех имевшихся в распоряжении автора методов: ИК и УФ спектроскопия, спектроскопия ЯМР на ядрах углерода и протонах, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ; состав полученных соединений подтвержден также методом элементного анализа. Проведены квантово-химические расчеты строения ряда синтезированных гетероциклов, а также их ИК спектров. Биологическая активность ряда соединений была изучена согласно стандартным протоколам и подтверждается статистически значимой воспроизводимостью экспериментальных данных, полученных в ходе работы.

Апробация работы. Результаты докладывались на 5 всероссийских и международных конференциях. По итогам работы опубликовано 5 статей, в том числе в изданиях, рекомендуемых ВАК и индексируемых Scopus, Web of Science. Публикации полностью отражают основные результаты диссертационной работы.

Результаты, полученные в представленном диссертационном исследовании, могут быть рекомендованы к ознакомлению и использованию, следующим научным и научно-образовательным организациям и учреждениям: ФГБУН Институт элементо-органических соединений им. А.Н.Несмеянова РАН, ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Институт физиологически активных веществ ФГБУН Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии РАН, Институт органической химии Уфимского ФИЦ РАН, Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН и др.

Замечания по работе. К работе имеется ряд замечаний, связанных с оформлением, стилем изложения, а также некоторыми терминологическими вольностями, которые, в целом, не носят принципиального характера. Кроме того, есть ряд вопросов, ответы на которые, вероятно, имеются у диссертанта.

1) В работе не представлено должного обоснования использования для изучения комплексообразования с гетероциклическими лигандами таких металлов, как кадмий,

никель, лантан, кобальт, хром и др. Приведенные в экспериментальной части сведения о получении этих комплексов не комментируются в обсуждении результатов. Кроме того, структура этих производных доказана неубедительно только на основании данных элементного анализа. В этом случае необходимы данные метода атомно-абсорбционной спектроскопии по содержанию металлов в комплексах. При этом работа по объему достаточно большая и было бы целесообразно сконцентрироваться только на комплексах меди, которые подробно обсуждаются во 2 главе, в том числе в аспекте катализа в биологических объектах.

2) Имеются некоторые неточности в номенклатуре используемых соединений. Так, ди(гетерилселено)этаны (**41-46**) автор называет как производные **4**-алкилиден-**1**-алкил(арил)-**1H**-имидазол-**5(4H)**-она, тогда как правильно их называть производными **5**-алкилиден-**3,5-дигидро-4H**-имидазол-**4**-она. Например, вместо (4*Z*,4'*Z*)-2,2'-(этан-1,2-диилдиселенилдиил)бис[4-метилпропилиден)-1-фенил-1H-имидазол-5(4H)-она] (соединение **45**) следовало бы написать (5*Z*,5'*Z*)-2,2'-(этан-1,2-диилбис(селандиил))бис(**5**-(**2**-метилпропилиден)-**3**-фенил-**3,5-дигидро-4H**-имидазол-**4**-он).

3) При обсуждении данных по противораковой активности неясно, почему вместо традиционно используемого «золотого» стандарта – доксорубицина были выбраны «энзалутамид» и «нутлин 3а». Автор пишет, что «соединения **43** и **44** продемонстрировали селективность к линиям НЕК293Т и А549 по сравнению с нераковой клеточной линией VA-13». Это странно, поскольку клеточная линия НЕК293Т не относится к раковым. Следует также отметить, что основным критерием высокой противораковой активности является не абсолютная величина цитотоксичности и ее превышение над величинами контрольных соединений, а индекс селективности (SI, отношение цитотоксичности нормальная/раковая линия).

4) При описании масс-спектров не приведены условия съемки и используемые матрицы (если это спектры МАЛДИ, стр. 9), что является важным для оценки полученных результатов. Кроме того, обычно в таких спектрах проявляются пики протонированных молекулярных ионов, а также ионов с натрием и калием.

Некоторые частные замечания и вопросы:

1) Стр. 53. Неудачное выражение «Преимущества используемой нами модификации носят преимущественно препаративный характер».

2) Стр. 53. В формуле глицина на рис. 2 ошибка. С какой целью в синтезе соединений **1-7** использовали два основания пиридин и триэтиламин (рис. 2)?

3) Стр. 57. Автор пишет, что «на первой стадии синтеза необходимо кипячение с соляной кислотой», однако судя по рис. 3, на первой стадии используют щелочь, по видимому, речь о последующих стадиях.

4) Стр. 60. При обсуждении строения соединения **21** автору следовало бы уточнить, что такое *цис*- и *транс*-расположение заместителя в этом тризамещенном соединении («цис-ориентации заместителей относительно кратной связи», «транс расположение ароматического цикла относительно двойной связи»).

5) Стр. 66. Неудачное выражение «...использовались как расчётные данные, так и спектры соединения, являющихся фрагментами наших тиогидантоинов...»

6) Стр. 67. вместо «пиридиновый цикл» следует писать «пиридиновый цикл»

7) Стр. 68. Неудачное выражение «...вступившего в конденсацию радикала альдегида».

8) Стр. 73. На рис. 15 крайне правая структура в нижнем ряду **8Z** изображена некорректно.

9) Стр. 73-75. При обсуждении полученных результатов в тексте нет ссылок на рис. 15-18.

10) Стр. 103. Формулы **8a** и **8b** (рис. 42) ничем не отличаются.

11) Стр. 104. Неудачное выражение «...выделяется галогеноводородная кислота HBr» (речь идет о бромоводороде)

12) Стр. 107. На рис. 44, 45 данных РСА не приведены обозначения атомов, что сложно для восприятия.

13) Стр. 108. При обсуждении данных РСА автор использует нерусское слово «стэк», тогда как есть русский эквивалент «стопка».

14) Стр. 110. Из рис. 46 и описания к нему непонятно, куда девается бром и хлор.

15) Стр. 111, 112. Рис. 47, 48 и 49 совпадают: на рис. 47 приведены геометрии комплексов **29b** и **29c**, которые также приведены на рис. 48 и 49.

16) Стр. 111. Вместо терминов «углы» и «углы кручения» в РСА используются термины «валентные углы» и «торсионные углы».

17) Стр. 116. Неудачный термин «антигалогенная связь». Вероятно, речь идет просто об отгалкивании?

18) Стр. 119. Неудачные выражения «наш комплекс ближе к активному центру тирозиназы», «шарнирность соединения двух лигандов».

19) Стр. 123. В подписи к рис. 61 для структуры **30d** не приведены вероятности тепловых эллипсоидов атомов.

20) Стр. 132. При описании спектра ЯМР $^{13}\text{C}-\{^1\text{H}\}$ (пункт 3.2.2.5.) не приведены константы спин-спинового взаимодействия углерода с фтором $^1J_{\text{FC}}$, $^2J_{\text{FC}}$.

21) Для соединений **37**, **38**, **40** в экспериментальной части не приведены т. пл.

22) Судя по данным РСА, приведенным в таб. 11, 13, 23, где представлены различные параметры молекул, атомы водорода в структурах не уточнялись, а были, по-видимому, «посажены» с использованием модели «наездника». В связи с этим приводить данные по расстояниям С–Н, валентным и торсионным углам с участием атомов водорода нет никакой необходимости, ибо это просто приписанные стандартные значения.

Приведенные замечания не снижают общего хорошего впечатления от выполненной работы и не влияют на общую положительную оценку проведенного Аль-Хазраджи Ахмеда Сухди Хади исследования.

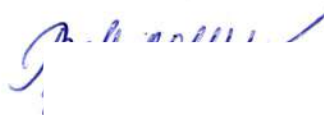
Заключение. Диссертационная работа Аль-Хазраджи Ахмеда Сухди Хади «Синтез тио- и селеногидантоинов и комплексов на их основе с потенциальной противораковой активностью» является завершенным научным исследованием по специальности 1.4.3. Органическая химия, в котором решена проблема синтеза гетероциклических лигандов, обладающих способностью к прототропии, и комплексов с медью на их основе; получены новые соединения с подтвержденной *in vitro* противораковой активностью. Обоснованность выводов не вызывает сомнений, автореферат и опубликованные работы соответствуют содержанию диссертации. Научное исследование соответствует специальности Органическая химия согласно 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». Диссертация соответствует всем требованиям п. 2 «Положения о порядке присуждения ученых степеней в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего об-

разования «Российский химико-технологический университет Д.И.Менделеева», утвержденном приказом ректора РХТУ им. Д.И.Менделеева № 103ОД от 14.09.2023 г, а ее автор, Аль-Хазраджи Ахмед Сухди Хади, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Отзыв подготовлен заведующим лабораторией Фосфорсодержащих аналогов природных соединений, чл.-корр. РАН, д.х.н., проф., заслуженным деятелем науки Республики Татарстан, Мироновым Владимиром Федоровичем и обсужден на семинаре Лаборатории фосфорсодержащих аналогов природных соединений (протокол № 4 от 8.11.2023).

9.11.2023 г.

Миронов Владимир Федорович,
Должность: заведующий лабораторией,
Телефон 8(843)2727384
e-mail: mironov@iopc.ru



Наименование организации:

Институт органической и физической химии
структурное подразделение Федерального гос
науки «Федеральный исследовательский цент
ской академии наук»

Адрес: 420088, г. Казань, ул. Акад. Арбузова, 5

е
я
-