

ОТЗЫВ

официального оппонента Грачева Михаила Константиновича
о диссертационной работе **Гука Дмитрия Александровича**
«Медьсодержащие производные тиогидантоинов и их конъюгаты с редокс-активными группировками», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия и 02.00.08 – Химия элементоорганических соединений.

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 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 других, биогенных металлов, например, цинк, железо, кобальт и медь, среди которых внимание соискателя привлекли соединения на основе меди. Представленная работа как раз и развивает это направление.

Действительно, как справедливо об этом указывает соискатель, возможно получать физиологически активные координационные соединения на основе меди различных степеней окисления и различной геометрии, способные претерпевать редокс-переход $\text{Cu}(+2) - \text{Cu}(+1)$ непосредственно в клетке. В качестве органической «матрицы» для координирования атомов меди были

выбраны 3-замещенные 2-тиоимидазол-4-оны на основе анилинов с донорными и акцепторными заместителями и функциональных аминов, синтез которых оказался одной из целей рецензируемой работы. Хорошо известно, что производные 2-тиогидантоинов обладают широким спектром физиологической активности, что в сочетании с редокс-активностью меди в разных степенях окисления может придать им новые полезные цитотоксические свойства. Поэтому общая задача, поставленная Гуком Д.А., – создание общих универсальных методов синтеза новых классов функциональных производных 5-пиридилметилена-2-тиоимидазол-4-онов для направленного и селективного получения на их основе моно- и биядерных координационных соединений меди (+1) и (+2), а также биметаллических координационных соединений Fe/Cu, с высокой цитотоксичностью по отношению к клеточным линиям злокачественных новообразований, является **актуальной** и имеющей важное **практическое значение**.

Общая структура работы. Диссертационная работа построена по классической схеме и состоит из шести частей: введения, обзора литературы на тему «Координационные соединения биогенных металлов как цитотоксические агенты для терапии злокачественных новообразований», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. Диссертация изложена на 245 листах машинописного текста, содержит 41 схему, 75 рисунков и 32 таблицы. Список цитируемой литературы включает 236 наименований.

Литературный обзор (Глава 2) весьма объемный (почти 80 стр.) и содержит все необходимые данные, относящиеся к данному исследованию. Он логично включает практически все данные о цитотоксических координационных соединениях биогенных металлов, конкретно это: Zn(+2), Fe(+2) и Fe(+3), Co(+2) и Co(+3), Cu(+1) и Cu(+2). Конечно, с учетом темы диссертации, самой интересной представляется глава литературного обзора 2.4., посвященная тонкостям координационного строения соединений меди(+1) и меди(+2). В каждом разделе проанализированы наиболее характерные

механизмы токсического действия, характерные для соответствующего металла-комплексобразователя в той или иной степени окисления и выявлены закономерности в цепочке «геометрия координационной сферы – механизм токсического действия – величина IC_{50} ». В конце литературного обзора есть глава 2.5., в которой весьма объективно и критически представлены умозаключения по результатам обзора литературы. 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 170), 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 3) – логично начинается с четкой формулировки и создания общего плана предстоящего экспериментального исследования. В главе 3.1. описан синтез 3-арилзамещенных 2-тиоимидазол-4-онов и координационных соединений меди на их основе, что включает в себя и изучение валентного состояния меди и редокс-активности в координационных соединениях 3-х типов. Далее начинается более сложная часть работы – синтез конъюгатов на основе менадиона, как потенциального редокс-активного фрагмента, способного вступать в окислительно-восстановительные реакции с ионами меди в клетке и, что важно, генерировать активные формы кислорода. Следует отметить, что в синтетическом плане эта часть работы представляется наиболее сложной и соискатель с ней надежно и убедительно справился, а представленные строения достаточно сложных полученных соединений в целом не вызывают сомнений. Синтетическая часть диссертации завершается синтезом функциональных производных ферроцена (раздел 3.2.4), как потенциально обладающих собственной цитотоксичной активностью. При этом сделан важный вывод о механизме (межмолекулярно или внутримолекулярно) окислительно-

восстановительных реакций ферроцен-тиогидантоиновых конъюгатов с CuCl_2 . Завершает главу обсуждений результатов довольно большой раздел 3.3., состоящий из 10 маленьких глав (3.3.1. – 3.3.10.), посвященный изучению биологической активности ряда синтезированных соединений, в результате чего сделан вывод 5 о наиболее вероятных механизмах цитотоксического действия координационных соединений меди в разных степенях окисления.

В экспериментальной части диссертации (Глава 4) приведены все необходимые данные для синтеза целевых соединений, так что при желании они могут быть надежно воспроизведены. Представленные синтезы полученных в работе координационных соединений меди 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 ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа, ЭПР спектроскопии, циклической вольтамперометрии 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. **Аннотация 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. Так, литературный обзор вполне можно было сократить до обсуждения только координационных соединений меди. На стр. 201 (в конце) не совсем понятна методика получения соединения **107**: 650 мкл воды (?) и далее..., продукт, видимо, не экстрагировали серным эфиром, а *промывали*. На стр. 206, видимо, речь идет не о «затвердевании смеси», а о *выпадении осадка*. На стр. 216, видимо, следует читать «оставляли на 2 – 7 часов». В описаниях

спектров ЯМР¹³C в экспериментальной части хотелось бы увидеть конкретные отнесения приведенных сигналов, а не просто набор цифр. В тексте иногда не к месту проскакивают английские слова: white-желтый (стр. 179), dark-желтый (стр. 182), methyl iodide (стр. 185). Иногда встречаются неудачные выражения: «выкипание растворителя» (стр. 219), «аргонированный ацетонитрил» (стр. 222). Есть опечатки в тексте диссертации (на стр. 12, 177, 181-183, 216) и в автореферате во фразе в конце стр. 11 и начале стр. 12. Приведенные замечания носят технический характер и нисколько не умаляют очевидных достоинств работы.

Научная новизна работы Гука Д.А. заключается в том, что им разработаны общие универсальные методы синтеза новых классов функциональных производных 5-пиридилметилена-2-тиоимидазол-4-онов и на их основе получены моно- и биядерные координационные соединения меди (+1) и (+2), а также биметаллические координационные соединения Fe/Cu, с высокой цитотоксичностью по отношению к клеточным линиям злокачественных новообразований. Установлена зависимость цитотоксической активности от строения и электронных свойств координационного соединения.

Практическая значимость проведенного исследования заключается в том, что показана возможность получения конъюгатов 2-тиоимидазол-4-онов с различными редокс-активными группировками и разработаны препаративные методы получения моноядерных и биядерных координационных соединений меди Cu(+1), Cu(+2), Cu(+2)Cu(+2), Cu(+2)Cu(+1), Cu(+2)Cu(+1), биметаллических координационных соединений Cu/Fe на основе 3-замещенных-2-тиоимидазол-4-онов. Обнаружена и изучена цитотоксичность полученных координационных соединений *in vitro*, для соединений лидеров установлены наиболее вероятные механизмы цитотоксического действия, два соединения лидера испытаны *in vivo* как потенциальные противоопухолевые препараты.

Работа Гука Д.А. 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.** Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспортам специальностей 02.00.03 – «Органическая химия» и 02.00.08 – «Химия элементоорганических соединений» (химические науки), а также критериям, определенным в пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, а также оформлена согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Гук Дмитрий Александрович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.03 – «Органическая химия» и 02.00.08 – «Химия элементоорганических соединений».

Официальный оппонент:

Доктор химических наук, профессор

Заведующий кафедрой органической химии, Института биологии и химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский педагогический государственный университет»

Грacheв Михаил Константинович

«11» октября 2021г.

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация: 02.00.08 – «Химия элементоорганических соединений»

119991, г.Москва, Малая П

тел: +7(499)245-03-10

e-mail: mkgrachev@yandex.ru

гр.1, ГСП-1,