

ОТЗЫВ

официального оппонента

о диссертации Гук Дмитрия Александровича на тему: «Медьсодержащие производные тиогидантоинов и их конъюгаты с редокс-активными группировками», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по научным специальностям 02.00.03 – «Органическая химия» и 02.00.08 – «Химия элементоорганических соединений»

На сегодняшний день одним из основных средств противоопухолевой химиотерапии являются фармацевтические препараты, содержащие в своем составе ионы металлов. Однако у всех применяемых в клинической практике противораковых препаратов существуют и недостатки, к которым в случае комплексов платины относятся нефро- нейро- и ототоксичность, обусловленные отсутствием естественных механизмов выведения платины из организма. В связи с этим идет активный поиск цитотоксичных комплексов биогенных металлов, по определению обладающих меньшей менее выраженными побочными эффектами. Этой проблематике и посвящена рассматриваемая диссертационная работа, актуальность которой не вызывает сомнений.

Диссертация Гук Д.А. традиционна по структуре и состоит из шести частей: введения, обзора литературы обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы 236 наименований. Работа изложена на 245 листах машинописного текста, содержит 41 схему, 75 рисунков и 32 таблицы.

Литературный обзор (78 страниц) обобщает исследования цитотоксической активности координационных соединений цинка, железа, кобальта и меди за последние 10 лет. Из литературного обзора соискателем сделан вывод, что за счет изменения структуры органического лиганда возможна «тонкая настройка» цитотоксических свойств координационного соединения и даже изменение механизма цитотоксического действия.

Обсуждение результатов состоит из трех разделов и начинается описания синтеза 3-арил-2-тиоимидазол-4-онов и координационных соединений меди на их основе. Далее изучены особенности синтеза редокс-активных конъюгатов на основе менадиона, нитроимидазола и ферроцена, связанных с 2-тиоимидазол-4-онами линкерами различной природы, а также комплексных соединений меди с такими лигандами

Завершает обсуждение результатов раздел, посвященный изучению биологической активности полученных в работе координационных соединений. По результатам исследования сделаны выводы о наиболее вероятных механизмах цитотоксического действия для каждого из описанных классов координационных соединений.

Научная новизна исследования Гука Д.А. заключается в разработке препаративные методик синтеза производных 3-замещенных-2-тиоимидазол-4-онов. Найдены подходы к синтезу новых классов моноядерных координационных соединений меди $\text{Cu}(+1)$ и биядерных координационных соединений $\text{Cu}(+2)\text{Cu}(+2)$ и $\text{Cu}(+1)\text{Cu}(+1)$ на основе 3-арилзамещенных-2-алкилтиоимидазол-4-онов. Изучены окислительно-восстановительные процессы, сопровождающие комплексообразование 2-тиоимидазол-4-онов с солями меди, установлено влияние структуры лиганда, типа растворителя и природы соединения меди на геометрию и степень окисления меди в координационных соединениях. Установлены зависимости цитотоксической активности от строения координационного соединения.

Практическая значимость проведенного исследования заключается в доказательстве возможности получения 3-арил-2-тиоимидазол-4-онов и с донорными, и с акцепторными заместителями в ароматическом фрагменте, синтеза конъюгатов 2-тиоимидазол-4-онов с редокс-активными группировками; в разработке препаративных методов получения моноядерных и биядерных координационных соединений меди и изучении цитотоксичности полученных комплексов *in vitro*. Два соединения лидера испытаны *in vivo* как потенциальные противоопухолевые препараты.

В целом работа выполнена на высоком экспериментальном уровне с привлечением современных вариантов спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии, ЭПР-спектроскопии, циклической вольтамперометрии, спектроскопии XANES, рентгеноструктурного анализа, что подтверждает достоверность полученных результатов.

Выводы в достаточной степени обоснованы и отражают полученные результаты.

Рецензируемая работа лишена существенных недостатков, но можно сделать замечания по представлению результатов и оформлению работы:

- есть ошибки и опечатки, неудачные выражения, например, π -орбитали, но, к чести автора, их немного;
- на схеме 15 (стр.105) при образовании комплекса **2-с** предполагают образование N,N-диметилкарбаминовой кислоты; было ли замечено газовыделение в этом эксперименте;
- не хватает сигналов углерода при описании некоторых соединений в экспериментальной части, например, **2, 3, 4**, нет информации о расщепления на фторе в углеродных спектрах;
- шестой вывод напоминает декларацию «структура определяет свойства».

Работа Гука Д. А. представляет интерес для специалистов в области органической, бионеорганической, координационной и медицинской химии.

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. Работа 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».

Автореферат по своей структуре, содержанию и выводам соответствует материалам диссертации.

Официальный оппонент:

доктор химических наук, профессор

заведующий кафедрой органической химии

ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»

Климочкин Юрий Николаевич

20.10.2021

Контактные данные:

тел.: + 7(846)332-21-22, e-mail: orgchem@samgtu.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация: 02.00.03 Органическая химия

Адрес места работы:

443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, д. 244

ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет», кафедра органической химии

тел.: + 7(846)332-21-22, e-mail: orgchem@samgtu.ru

Подпись Климочкина Юрий Ни

Ученый секретарь ФГБОУ ВО

д.т.н.

Ю.А.Малиновская