

ОТЗЫВ

официального оппонента Томилова Юрия Васильевича
на диссертационную работу ТИЩЕНКО Ксении Игоревны
«Новые производные 2-тиоксотетрагидро-4*H*-имидазол-4-онов и их медьсодержащие комплексы», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Поскольку окислительно-восстановительные реакции в живых организмах, как правило, катализируются металлоферментами, содержащими в своем составе атомы переходных металлов (Fe, Co, Cu и т.д.), то моделирование этих процессов путем синтетических процессов органической химии является исключительно важной и актуальной задачей. Данное исследование является закономерным развитием работ в этой области и, в частности, продолжением работ данного научного коллектива, направленных на изучение возможностей синтеза 5-пиридилметиленовых производных моно- и бис-имидазолонов и их медьсодержащих координационных соединений. Научное исследование К.И. Тищенко посвящено разработке методов синтеза новых структурно-подобных лигандов ряда 2-тиоимидазол-4-онов и их медьсодержащих комплексных соединений с целью поиска эффективных катализаторов окислительно-восстановительных реакций и цитотоксических агентов, а также оценке устойчивости полученных координационных соединений в растворе.

Диссертационная работа К.И. Тищенко содержит все необходимые разделы, отражающие суть проведенных исследований. Работа изложена на 128 страницах машинописного текста, список цитируемой литературы включает 192 наименований.

Литературный обзор диссертации посвящен обобщению имеющихся литературных данных по структурам медьсодержащих ферментов, а также примерам их низкомолекулярных аналогов и их биологической активности, и выполнен на высоком уровне. Отмечается, что разработка и изучение моделей активных медьсодержащих ферментов представляет собой перспективное направление, а имеющиеся в литературе сведения о низкомолекулярных аналогах активного центра фермента N_2O -редуктазы заметно уступают по объему данным, характеризующим структурно подобные аналоги других сайтов медьсодержащих ферментов, что делает необходимым поиск новых структурных моделей данного типа и изучение их свойств как биомиметиков.

Научная новизна и достоверность результатов исследования. В ходе выполнения настоящей работы синтезированы новые гетероциклические лиганды с гидрофильными и гидрофобными заместителями при атомах азота и серы, в том числе лиганды, в которых хелатирующие 5-(пиридилметил)-2-алкилтиоимидазолоновые фрагменты соединены линкерами посредством атомов N(3), а также изучены их медьсодержащие координационные соединения. Для получения серии неописанных ранее моно- и бис-2-тиогидантоинов, содержащих заместители при атоме (атомах) N(3) гетероцикла, был выбран и оптимизирован метод, основанный на взаимодействии этилизотиоцианилацетата с различными моно- и диаминами. Взаимодействие полученных соединений с 2-пиридин-

карбальдегидом позволило синтезировать достаточно представительный ряд моно- и бис-5-(пиридилметилен)-2-тиогидантоинов; при этом во многих случаях выходы составляли 80–95%. Наконец, с целью завершения построения необходимых лигандов N(3)-замещенные тиогидантоины вводились в реакции алкилирования под действием метилиодида или в случае моногидантоинов сшивались по атомам серы с помощью α,ω -дибромалканов. В результате диссертантом были получены гетероциклические лиганды трех структурных типов: собственно 5-(пиридилметилен)-2-метилтиоимидазолон (тип I), бис-5-(пиридилметилен)-2-алкилтиоимидазолон с различными мостиковыми фрагментами, соединенными через атомы N(3) (тип II) и 3-N-замещенные бис-5-(пиридилметилен)-2-имидазолон, соединенные углеродным спейсером через атомы серы (тип III).

К сожалению, следующая часть работы, касающаяся непосредственно синтеза комплексных соединений меди, оказалась не столь продуктивной. В ряде случаев комплексы выделить не удалось, а в некоторых – вместо ожидаемых координационных соединений были выделены комплексы меди с частичной фрагментацией органического лиганда. Так, в случае аллильного производного лиганда типа I, вместо координационного соединения $L \cdot CuCl_2$ был получен ранее описанный биядерный комплекс, не содержащий метильной группы при атоме серы, а в случае лиганда типа III, содержавшего диметилен-антраценовый спейсер, в образовавшемся биядерном комплексе наличие его не обнаружилось.

Тем не менее, с лигандами типа II диссертанту впервые удалось получить координационные соединения бис-5пиридилметилен-2-алкилтиоимидазолонового ряда, в которых атомы N(3) соединены различными мостиковыми фрагментами, а молекулы $CuCl_2$ координированы лишь с N(1) и пиридиновыми атомами азота. Для лигандов типа III, хотя и не были получены комплексы с сохранением углеводородного спейсера через атомы серы, однако в одном из примеров согласно данным РСА удалось получить биядерный комплекс, в котором каждый атом меди координирован с двумя атомами азота и атомом серы и, кроме того, сами они соединены одним хлорным мостиком. Вообще, образование соединений, в которых казалось бы одинаковое лигандное окружение ионов металла приводит к формально разной степени их окисления, представляется достаточно важным и интересным, и, по-видимому, действительно может быть ключевым моментом многих окислительно-восстановительных процессов, протекающих в организме.

Определенным этапом работы стало изучение электронных спектров поглощения некоторых представителей структурного типа лигандов и их комплексов. Эта часть работы позволила выбрать диапазоны длин волн, которые характеризовались, с одной стороны, максимальным отличием ЭСП комплексов от спектров лигандов, а с другой стороны, относительно низким светопоглощением лиганда при идентификации самого комплекса.

Важным моментом работы, который необходимо учитывать при изучении процессов в биологических средах, является оценка растворимости и устойчивости представленных типов комплексов. Для этой цели были выбраны разного типа лиганды **32**, **37** и **41**, а также полученные из них комплексы **32a**, **37a** и **41a**. На основании спектрофотометрии было

показано, что при увеличении доли ДМСО в системе ДМСО–вода растворимость лигандов увеличивается, тогда как растворимость комплексов меняется мало. Поэтому для обеспечения хорошей растворимости как комплексов, так и лигандов, а также возможности измерения рН в стандартных условиях для дальнейших исследований была выбрана смесь ДМСО–вода в объемном соотношении 9:11. Поскольку комплексы в растворе показали высокую кинетическую устойчивость, для оценки константы устойчивости был применен метод разрушения комплексов под действием динатриевой соли ЭДТА с построением кривых зависимости оптической плотности от содержания ЭДТА в растворе. На основании полученных данных были рассчитаны условные константы устойчивости, а уже из них получены термодинамические константы.

Было изучено также электрохимическое поведение биядерных комплексов **32a** и **45a**, формально содержащих атомы меди в степени окисления +1.5, которые показали сходный характер восстановления и окисления. При сканировании в катодную область потенциалов на кривой ЦВА наблюдалось три обратимых редокс-процесса, которые в конечном итоге соответствовали образованию комплекса, содержащего Cu^0Cu^0 . Диссертант обращает внимание, что перед второй волной присутствует адсорбционный предпик ($E = -0.84 \text{ В}$), свидетельствующий об адсорбции на электроде интермедиата $\text{Cu}^{0.5}\text{Cu}^{0.5}$. Каталитический прирост тока в присутствии N_2O наблюдался как раз при потенциалах адсорбционного предпика и второго катодного пика, на основании чего было предположено, что образование адсорбированных частиц $\text{Cu}^{0.5}\text{Cu}^{0.5}$ является важным шагом при каталитическом восстановлении N_2O до азота в мягких условиях. Каталитическое действие комплексов было успешно подтверждено на примере модельной реакции окисления трифенилфосфина в присутствии N_2O .

Наконец, на заключительном этапе работы была изучена цитотоксическая активность трех модельных координационных соединений **32a**, **37a** и **39a**. Исследование биологической активности осуществлялось методом амплификации теломерных повторов TRAP с использованием фермента теломеразы. Ранее такой подход позволил выявить соединение-лидера (**41a**), в котором оба тиогидантоиновых лиганда связаны этиленовым мостиком через атомы серы, а разнозарядные атомы меди координированы с атомами азота. В данном исследовании было показано, что для соединения **32a**, в котором атомы меди напрямую координированы с двумя (пиридилметилен)тиогидантоиновыми лигандами, величина IC_{50} в десятки раз выше, чем для комплекса **41a**. Однако, два других комплекса лишь не многим уступали соединению-лидеру, что свидетельствует о перспективности использования полученных бис-(пиридилметилен)тиогидантоиновых структур, связанных линкерным фрагментом между атомами азота (наряду с линкером между атомами серы) в качестве биомиметиков.

В работе использованы современные методы органического синтеза, все впервые синтезированные соединения выделены и охарактеризованы. Эксперименты по оценке устойчивости лигандов и комплексов, изучению их адсорбции на поверхности золота, а также проведение ряда биохимических тестов с клетками подчеркивают междисципли-

нарный уровень диссертанта. Достоверность установления строения полученных соединений надежно доказана физико-химическими и спектральными методами; данными спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрии, электронной спектроскопии в УФ и видимой областях, результатами рентгеноструктурного анализа; параметры спектров достаточно корректно описаны в экспериментальной части и не вызывают сомнений.

На основании анализа работы и публикаций автора можно заключить, что цель работы, сформулированная в ее постановочной части, автором достигнута, а сопутствующие ей задачи, в целом, выполнены. Представленные научные положения, выводы и рекомендации являются обоснованными. Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертации.

По-существу, работа практически лишена методических и синтетических недостатков, оформлена должным образом. Тем не менее, по диссертации можно сделать некоторые **замечания:**

- При изучении возможности образования комплексов с лигандами, адсорбированными на поверхности золота (в работе использовано *бис*-фенилендисульфидное производное **40**), был использован метод измерения краевых углов натекания и отекания с использованием теории смачивания гетерогенных поверхностей, что несомненно указывает на владение диссертантом некоторых вопросов физики наблюдаемых явлений, однако с точки зрения профильных проблем органической химии не приведено доказательств (или соответствующих ссылок) на расщепление дисульфидной связи, пришивку к поверхности золота именно через эти атомы серы, а также изменение положения двойной связи в пиридилметиленовом фрагменте относительно исходного соединения **40**.
- При образовании комплексов, предполагающих наличие разновалентных атомов меди ($\text{Cu}^{1.5}\text{Cu}^{1.5}$), ничего не говорится о том, каким образом происходит удаление атомов хлора из исходного дихлорида меди. Допустим, при образовании комплекса **32a**, содержащего лишь один хлорный мостик, можно представить себе, что два атома хлора уходят в виде CH_3Cl или $\text{CH}_3\text{OH}-\text{HCl}$, а вот в виде чего уходит еще один атом Cl ?
- Не понятно, чем можно объяснить низкий выход соединения **23** (всего 21%) по сравнению с 70–90% для остальных соединений этого ряда? Здесь же, на схеме для интермедиата в квадратных скобках (как в диссертации, так и в автореферате) упущены фрагменты пиридинкарбальдегида, а в целевой структуре – атомы азота для пиридина.
- На стр. 51 речь идет о возможности образования двух геометрических изомеров; на самом же деле здесь возможно образование трех изомеров: *EE*, *EZ* и *ZZ*.
- Для некоторых соединений, например **29–31**, **36–39**, **42**, **43** отсутствуют данные элементного анализа; в целом же спектральные данные вполне согласуются с приведенными структурами.
- Не ясно, почему в качестве модельной реакции для восстановления закиси азота было выбрано окисление трифенилфосфина?

Заключение. В целом, отмеченные недостатки не влияют на аргументацию полученных результатов и общую положительную оценку рецензируемой работы, которая представляет собой комплексное исследование, выполненное на высоком научном уровне. В работе синтезированы новые представители 2-тиоксотетрагидро-4*H*-имидазол-4-онов, в том числе создан метод получения новых производных 2-тиогидантоинов, в которых два гетероциклических фрагмента соединены через атомы N(3) имидазолоновых фрагментов. Оценены константы устойчивости некоторых комплексов, показана возможность простой оценки стабильности полученных координационных соединений, показано проявление цитотоксической активности комплексами, содержащими линкер между атомами азота, а также показана возможность получения координационных соединений в форме, адсорбированной на поверхности золота.

Таким образом, диссертационная работа К.И. Тищенко по поставленным задачам, уровню их решения и научной новизне полученных результатов полностью соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), а ее автор — Тищенко Ксения Игоревна заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 — органическая химия.



Ф.И.О. составителя:	Томилов Юрий Васильевич
Почтовый адрес:	119991 Москва, Ленинский проспект, д. 47
Телефон:	+74991356390
Адрес электронной почты:	tom@ioc.ac.ru
Наименование организации:	ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН
Должность:	Заведующий лабораторией химии diaзосоединений, доктор химических наук, профессор

Подпись Ю. В. Томилова заверяю,
Ученый секретарь Института органической
химии им. Н.Д. Зелинского РАН, к.х.н.

24 марта 2017 г.



И.К. Коршевец

В диссертационный совет Д 501.001.97
при Федеральном государственном бюджетном
образовательном учреждении высшего
образования «Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова»
от Томилова Юрия Васильевича

Настоящим даю согласие выступить официальным оппонентом на защите диссертации Тищенко Ксении Игоревны на тему: «Новые производные 2-тиоксотетрагидро-4*H*-имидазол-4-онов и их медьсодержащие комплексы», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

О себе сообщаю следующие сведения:

1. Томилов Юрий Васильевич, гражданин РФ.
2. Ученая степень: доктор химических наук (02.00.03-органическая химия).
3. Ученое звание: профессор.
4. Место работы: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН), Отдел химии нестабильных молекул и малых циклов.
5. Должность: Заведующий лабораторией химии diaзосоединений.
6. Адрес места работы:
119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47. Тел: +7(499)1356390
e-mail: tom@ioc.ac.ru
<http://www.ioc.ac.ru>
7. Основные работы по профилю оппонируемой диссертации:
 - Salikov R.F. Platonov D.N., Frumkin A.E., Lipilin D.L., Tomilov Yu.V. Synthesis of 2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazoles via the cyclopropyliminium rearrangement of substituted 2-cyclopropylbenzimidazoles, *Tetrahedron* // **2013**, *69*, 3495–3505.
 - Tomilov Yu.V., Platonov D.N., Shulishov E.V., Okonnishnikova G.P. Reaction of 1,2,3,4,5,6,7-(heptamethoxycarbonyl)cyclohepta-2,4,6-trien-1-yl potassium with tropylium tetrafluoroborate to form cage structures, *Tetrahedron* // **2013**, *69*, 6855–6860.
 - Novikov R.A., Tomilov Yu.V. Dimerization of Dimethyl-2-(Naphthalen-1-yl) cyclopropane-1,1-dicarboxylate in the Presence of GaCl₃ to [3+2]-, [3+3]-, [3+4]-, and Spiro-anellation Products, *Helv. Chim. Acta* // **2013**, *96*, 2068–2080.
 - Новиков Р.А., Томилов Ю.В., Нефедов О.М. Особенности взаимодействия diaзокетонов с активированными непредельными соединениями под действием трихлорида галлия, *Изв. АН, Сер.хим.* // **2014**, № 2, 404–408.
 - Новиков Р.А., Тарасова А.В., Томилов Ю.В. Кросс-димеризация/фрагментация 2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатов под действием GaCl₃ с образованием замещенных нафталинов, *Изв. АН, Сер.хим.* // **2014**, № 12, 2737–2740.

- Novikov R.A., Tarasova A.V., Korolev V.A., Timofeev V.P., Tomilov Yu.V. A new type of donor-acceptor cyclopropane reactivity: the generation of formal 1,2- and 1,4-dipoles // *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3187–3191.
- Novikov R.A., Tomilov Yu.V. Dimerization of donor-acceptor cyclopropanes, *Mendeleev Commun.* // **2015**, *25*, 1–10.
- Novikov R.A., Tarasova A.V., Tomilov Yu.V. GaCl₃-Mediated acyclic dimerization of donor-acceptor cyclopropanes using 1,2-dipole reactivity, *Mendeleev Commun.* // **2015**, *25*, 341–343.
- Novikov R.A., Potapov K.V., Chistikov D.N., Tarasova A.V., Grigoriev M.S., Timofeev V.P., Tomilov Yu.V. Synthesis and structures of cyclopropanedicarboxylate gallium complexes, *Organometallics* // **2015**, *34*, 4238–250.
- Tomilov Yu.V., Platonov D.N., Shulishov E.V., Okonnishnikova O.P.; Levina A.A. Reactions of poly(methoxycarbonyl)-substituted cycloheptatrien-1-yl- and (*N*-mesylaminoethenyl)cyclopentadienyl anions with some aromatic cations, *Tetrahedron* // **2015**, *71*, 1403–1408.
- Novikov R.A., Tarasova A. V., Tomilov Yu.V. GaCl₃-Mediated Isomerization of Donor-Acceptor Cyclopropanes into (2-Arylalkylidene)malonates, *Synlett* // **2016**, *27*, 1367–1370.

Доктор химических наук (ученая степень)
02.00.03 – органическая химия,
Профессор (звание)

Томилов Ю.В.

Подпись Ю.В. Томилова заверяю,
Ученый секретарь Института органической
химии им. Н.Д. Зелинского РАН, к.х.н.

И.К. Коршевец

