

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Тищенко Ксении Игоревны «Новые производные 2-тиоксо-тетрагидро-4H-имидазол-4-онов и их медьсодержащие комплексы», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия, химические науки.

Производные 2-тиогидантоина, имеющие в своем составе имидазольный цикл, являющийся структурным фрагментом пуриновых оснований, гистидина, гистамина, а так же некоторых других метаболитов, представляются исключительно интересными в химическом и биохимическом плане соединениями. Они содержат два эндоциклических атома азота, экзоциклический атом серы и могут служить оригинальными лигандами при создании металлокомплексных соединений – энзимоподобных аналогов, позволяющих моделировать природные ферментативные системы.

Актуальность проводимого исследования. Чрезвычайный интерес к производным 2-тиогидантоина вызван в первую очередь широким спектром их биологической активности. Многие из этих соединений проявляют противовирусную, антибактериальную, канцеростатическую и другие виды фармакологической активности. В связи с этим в настоящее время ведется непрерывный поиск новых представителей данного типа соединений.

Кроме того, являясь уникальными лигандами, они начали использоваться для создания координационных структур, включающих некоторые переходные металлы, такие как Ni^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} . При биологических исследованиях медьсодержащие комплексы проявили высокую ингибирующую активность на рост злокачественных опухолей. Наряду с этим, биядерные координационные соединения меди с 5- пиридилметилден-2-тиогинтоинами показали себя эффективными катализаторами окислительных реакций, протекающих в живой природе.

Таким образом, синтез новых производных 2-тиогинтоинов и их медьсодержащих комплексов, а также изучение физико-химических и биологических свойств полученных продуктов является исключительно важной и актуальной задачей, решение которой в значительной мере проясняет взаимосвязь между строением и биологической активностью исследуемых соединений.

В связи с этим диссертационная работа Тищенко К.И. является актуальной как в теоретическом, так и в практическом плане. Тема диссертации соответствует специальности 02.00.03 – органическая химия, химические науки.

Научная новизна и практическая значимость. Представленная работа является развитием исследований, проводимых в течение ряда лет на кафедре органической химии Химического факультета МГУ под руководством профессора Н.В. Зыка и д.х.н. Е.К. Белоглазкиной и связанных с изучением серосодержащих соединений.

В работе предложены новые и оптимизированы известные ранее методы синтеза производных моно- и бис- 5-(2-пиридилметилена) замещенных 2-тиогинтоинов и их S-алкилированных представителей. Разработана методология синтеза нового класса органических лигандов 5-(2-пиридилметилена) замещенных 2-тиогинтоинов, соединенных мостиковыми связями различной природы между атомами азота N(3) имидазолоновых фрагментов. В качестве линкеров были использованы полиметиленовые, полиэтиленгликолевые, диалкил- и диарилдисульфидные фрагменты. На базе полученных соединений диссертантом было подробно изучено их комплексообразование с хлоридом меди (II). При этом была наработана серия комплексов различной природы. Установлено, что в зависимости от строения используемого лиганда в качестве продуктов образуются либо биядерные координационные соединения Cu (II), либо смешанновалентные комплексы меди, являющиеся низкомолекулярными аналогами фермента N₂O-редуктазы. Изучена стабильность полученных комплексов меди трех различных

структурных типов в водно-органической среде ($\text{H}_2\text{O}:\text{DMCO}$). Установлено, что они обладают высокой устойчивостью, и изучена возможность их получения в адсорбированной на поверхности золота форме.

В заключении работы исследована цитотоксическая активность синтезированных координационных соединений. Показано, что замена линкерного фрагмента между атомами азота (вместо линкера между атомами серы) не оказывает существенного влияния на биологическую активность.

Диссертационная работа по установившейся традиции состоит из введения, литературного обзора, обсуждения собственных результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы.

В литературном обзоре проведен анализ и обобщены данные по структуре медьсодержащих ферментов и приведены примеры их низкомолекулярных аналогов. Представленный материал генетически связан с тематикой диссертационного исследования. Он написан хорошим литературным языком, толково структурирован и критически осмыслен, следовательно, диссертант умеет квалифицированно работать с научной литературой. Библиография диссертации содержит 192 ссылки.

В экспериментальной части работы приведены подробные методики синтеза целевых соединений, а так же данные подтверждающие их строение.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений и обусловлена многообразием примененных современных методов анализа. Для установления строения синтезированных соединений использовали ИК- и ЯМР-спектроскопию. Состав полученных соединений подтвержден данными элементного анализа.

Объем и уровень эксперимента отвечают требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. В первой части работы для получения 5-незамещенных 2-тиогидантоинов были применены два препаративно удобных метода. Первый, это реакция арил- или алкилизотиоцианатов и аминокислоты, второй – взаимодействие

изотиоцианата получаемого из аминокислоты с амином. Следует отметить простоту и эффективность выбранных методов.

Для получения ранее не описанных моно- и бис-2-тиогидантоинов, содержащих заместители при атоме N(3) тиогидантоинового цикла, был выбран и оптимизирован второй метод. Далее был осуществлен синтез моно- и бис-5-(пиридилметилена)-замещенных 2-тиогидантоинов и проведено их алкилирование моно- и дигалогенидами по атому серы. Таким образом, было получено более 40 новых производных 2-тиогидантоина.

В следующей части, с наработанными лигандами было изучено комплексообразование с хлоридом меди (II), в результате чего была получена серия биядерных координационных соединений, которые затем были исследованы на стабильность в водно-органической среде. В заключительной части работы была дана оценка цитотоксичности полученных координационных соединений.

Таким образом, в работе получен большой экспериментальный материал, который в достаточно полной мере систематизирован и обобщен. Трактовка полученных результатов проведена автором на высоком научном уровне.

В качестве замечаний и пожеланий по работе можно отметить следующее:

1. Желательно более широкое исследование биологической активности синтезированных в работе производных 2-тиогидантоинов и их медь содержащих координационных соединений полученных на их основе.

2. В литературном обзоре имеются отдельные опечатки и неточности, например, на странице 18 рис.8 неправильно написана формула, стр.21 неверно назван фермент оксидоредуктаза.

Сделанные замечания не снижают значения работы Тищенко К.И. результаты и выводы сделанные на основании большого и тщательно выполненного эксперимента не вызывают сомнений и возражений. В целом диссертация является законченным исследованием, выполненным на высоком

экспериментальном и научном уровне. Автореферат и опубликованные статьи полностью отражают содержание диссертации. Полученные данные могут быть использованы в институтах и лабораториях занимающихся химией органических соединений и поиском новых биологически активных соединений.

Диссертация «Новые производные 2-тиоксо-тетрагидро-4*H*-имидазол-4-онов и их медьсодержащие комплексы» полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Ксения Игоревна Тищенко, безусловно, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Профессор кафедры органической химии
Института биологии и химии
Федерального государственного
бюджетного учреждения высшего
образования «Московский педагогический
государственный университет» (МПГУ),
доктор химических наук (специальность
02.00.03 – органическая химия),
профессор



Коротеев Михаил Петрович

20.03.2017 г.

Почтовый адрес: 129164, г. Москва, ул. Кибальчича, д. 6, корп. 2
тел. +7 (499) 246-54-53;
e-mail: ximfak_mpgu@mail.ru



Подпись *М.П. Коротеев*
УДТО РЯЮ
Начальник
Управления делами
Л.А. Шведова

В диссертационный совет Д 501.001.97
при Федеральном государственном бюджетном
образовательном учреждении высшего
образования «Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова»
от Коротеева Михаила Петровича

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. Коротеев Михаил Петрович, гражданин РФ.
2. Ученая степень: доктор химических наук (02.00.03-органическая химия).
3. Ученое звание: профессор.
4. Место работы: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский педагогический государственный университет» (МПГУ), Институт биологии и химии.
5. Должность: профессор кафедры органической химии.
6. Адрес места работы:
129164, г. Москва, ул. Кибальчича, д.6, к. 2. Тел: +7 (499) 246-54-53
<http://mpgu.ru>
e-mail: ximfak_mpgu@mail.ru
7. Основные работы по профилю оппонируемой диссертации:
 - В.С. Роговский, Т.М. Арзамасова, М.А. Розенфельд, М.Л. Константинова, В.Б. Леонова, С.Д. Разумовский, А.И. Матюшин, Н.Л. Шимановский, А.М. Коротеев, С.Е. Мосюров, М.П. Коротеев, Т.С. Кухарева, Э.Е. Нифантьев. Влияние комплекса включения аминотетрагидро-4*H*-имидазол-4-онов с производным дигидрокверцетина в циклодекстринах на окисление фибриногена озонем. *Хим.-фарм. журн.* // 2013, Т. 47, № 5, с.121-124.
 - Э.Е. Нифантьев, А.М. Коротеев, А.О. Поздеев, М.П. Коротеев, И.И.Левина, Л.К. Васянина, Г.З. Казиев. Тотальное ацилирование дигидрокверцетина хлорангидридами гетероциклических карбоновых кислот. *Наука и школа* // 2013, № 3, с.181-184.
 - Rogovsky, V. S., Arzamasova, T. M., Rosenfeld, M. A., Konstantinova, M. L., Leonova, V. B., Razumovsky, S. D., Mosyurov, S. E. Oxidation of Fibrinogen by Ozone—Effect of Dihydroquercetin and Cyclodextrin Inclusion Complex with the New

- Dihydroquercetin Derivative. *In Analytical Tools and Industrial Applications for Chemical Processes and Polymeric Materials. Apple Academic Press // 2013, 163-174.*
- Rogovsky, V. S., Arzamasova, T. M., Rosenfeld, M. A., Konstantinova, M. L., Leonova, V. B., Razumovsky, S. D., Mosyurov, S. E. ABILITY OF THE NEW WATER-SOLUBLE DIHYDROQUERCETIN DERIVATIVE KN-14-CD TO INHIBIT OZONE OXIDATION OF FIBRINOGEN. *Journal of Nature Science and Sustainable Technology // 2014, 8(1), 145.*
 - Koroteev, A. M., Kukhareva, T. S., Koroteev, M. P., Kaziev, G. Z., Mosyurov, S. E., & Teleshev, A. T. Synthesis and Properties of New Dihydroquercetin Derivatives. *Journal of Pharmacy and Pharmacology // 2015, 3, 43-57.*
 - Pozdeev, A. O., Rasadkina, E. N., Burym, A. A., Knyazev, V. V., Koroteev, M. P., Matyushin, A. I., Shimanovskii, N. L. Synthesis and Antiproliferative Activity of New Acylcatechins. *Pharmaceutical Chemistry Journal // 2016, 50(8), 523-525.*

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

Коротеев М.П.

