

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Мишинкина Вадима Юрьевича

«Комплексы ионов меди(II) с 5-гидроксиоротовой, 5-аминооротовой кислотами, 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиrimидин-4(3H)-оном и активация на них молекулярного кислорода», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по

специальности 1.4.4. Физическая химия

Диссертационная работа Мишинкина В.Ю. изложена на 100 страницах и включает классические разделы: введение, литературный обзор (глава 1), объекты и методы исследования (глава 2), обсуждение результатов (глава 3), а также заключение, список сокращений и условных обозначений, выводы и список литературы.

Следует отметить, что интерес исследователей к пиридиновым основаниям сохраняется уже многие десятилетия. Это не удивительно, поскольку этот класс органических соединений обладает обширным комплексом свойств, позволяющих использовать их в качестве биологически активных добавок и лекарственных препаратов. Автор рецензируемой работы, обосновывая актуальность настоящей работы, справедливо отмечает, что производные пиридина с заместителями различной природы являются перспективными лигандами для синтеза низкомолекулярных координационных соединений ионов металлов переменной валентности с целью исследования их физико-химических характеристик и перспектив практического использования. Отмечается при этом важная роль подобных комплексов в жизнедеятельности живых организмов, что позволяет использовать новые координационные соединения для разработки систем, моделирующих ферменты. Отличительной особенностью настоящего исследования является то, что осуществлен синтез координационных соединений меди, в присутствии которых происходят окислительно-восстановительные реакции с фиксацией и активацией молекулярного кислорода. Таким образом, актуальность диссертационной работы Мишинкина В.Ю. не вызывает сомнений.

В литературном обзоре, состоящем из 133 наименований, автор рассматривает опубликованные с 50-х годов по настоящее время результаты исследований широкого класса комплексных соединений. Особое внимание при этом уделено координационным соединениям переходных металлов, в качестве лигандов в которых выступают пиридиновые основания. При рассмотрении комплексообразования оротовой кислоты с ионами металлов переменной валентности в литературе отмечено, что комплексы оротовой кислоты с ионами металлов переменной валентности и: Cu(II), Mn(II), VO(II), Zn(II), Hg(II), Cd(II), Fe(III), Cr(III) и Ag(I) при нейтральном или слабокислом pH имеют состав комплексов $M^{n+} : L = 1 : 2$ в большинстве случаев. При этом в ряде квантово-химических исследований авторы предполагают, что комплексообразование оротовой кислоты может происходить либо через кетоформу, либо через одну из енольных форм. Отметим, что соискатель критически относится к публикациям, обращая, в частности, внимание на то, что место координации лиганда к иону металла изучено только методом ИК-спектроскопии, и сделано это не корректно, причиной чего является ошибочное отнесение полосы поглощения в области 1420 см^{-1} и 1520 см^{-1} к симметричным и асимметричным валентным колебаниям карбоксилат-аниона, в то время как сами авторы

предлагают структуры нейтральных комплексов с недиссоциированной карбоксильной группой. При анализе литературных данных диссертант отмечает, что имеется ряд работ, в которых авторы синтезировали разнолигандные комплексы ионов металлов Cu(II), Co(II), Ni(II), Zn(II), Cd(II) с оротовой кислотой и другими органическими лигандами – 2,2'-бипиридином, имидазолом и его производными, циклогексиламином, этилендиамином, этаноламином. Общим для них является наличие электронодонорного атома азота, по которому происходит координация, а дианион оротовой кислоты хелатирует ионы металлов атомами кислорода карбоксильной группы и азота N(1) пиримидинового кольца.

В литературном обзоре отмечается, что химия оротовой кислоты с ионами металлов изучена достаточно широко. В то же время, сведения о взаимодействии ионов металлов с ее производными немногочисленны, хотя введение дополнительной электронодонорной группы в пятое положение урацильного кольца может оказывать значительное влияние на комплексообразующие свойства оротовой кислоты за счет увеличения дентантности лиганда. Авторами ряда исследований показано, что различные типы координации лиганда оказывают существенное влияние на супрамолекулярные структуры, образуемые комплексами, поэтому отмечают, что 5-аминоротовая кислота обладает большим потенциалом в качестве полидентантного лиганда в координационной химии. Очевидно, это обстоятельство, отмеченное в литературе в связи с проблемой комплексообразования с участием производных оротовой кислоты, явилось для соискателя основанием для выбора объектов исследования. Диссертант обсуждает особенности строения комплексных соединений производных оротовой кислоты с широким кругом металлов, результаты рентгено-структурного анализа этих комплексов. Отмечается, что оротовая кислота и ее производные в водных растворах образуют разнообразные комплексные соединения, а электронодонорные заместители в пятом положении кольца расширяют комплексообразующие свойства производных оротовой кислоты. В отдельных случаях авторами отмечается проявление антиоксидантных и прооксидантных свойств комплексами оротовой кислоты.

Пожалуй, центральное место в литературном обзоре, занимает раздел 1.3, в котором обсуждаются результаты исследований по проблеме активации молекулярного кислорода на комплексах ионов меди. Отмечается, что в литературе отсутствуют данные о фиксации и активации молекулярного кислорода на комплексах металлов с ортовой кислотой, но имеет место на комплексах металлов переменной валентности с некоторыми производными пиримидина. В этом разделе подробно анализируются литературные данные о механизме активации кислорода в комплексах производных пиримидина с ионом меди (I), которые удалось зафиксировать при -80° . Сделано предположение о том, что ряд металлоферментов фиксируют и активируют молекулярный кислород с образованием активных форм кислорода, осуществляющих, вероятно, внутрисферное окисление лигандного окружения комплекса. При изучении кинетики взаимодействия кислорода с ионом Cu(I) было найдено, что фиксация и активация молекулярного кислорода на ионе Cu(I) протекает с высокой скоростью. В связи с этим во многих работах, посвященных изучению взаимодействия молекулярного кислорода с комплексами меди(I), регистрируют не фиксацию молекулярного кислорода, а непосредственно его активацию. В этом случае регистрируют лишь аддукты – комплексы ионов меди(II), а в некоторых случаях и меди(III) с кислородом, в которых произошел перенос электронов на молекулярный кислород с образованием активных форм кислорода.

При рассмотрении литературных данных соискатель уже нацеливается на создание комплексов, моделирующих природные металлоферменты. В частности, он обращает внимание на то, что активные центры многих ферментов биядерные, в которых ионы металла расположены на расстоянии достаточном для фиксации молекулярного кислорода, а большинство моноядерных комплексов Cu(I) при взаимодействии с молекулярным кислородом самоорганизуются в биядерные комплексы. Поэтому для моделирования активных центров ферментов важно синтезировать лиганда, способные связывать два иона меди на оптимальном расстоянии для взаимодействия с кислородом. В то же время, активация молекулярного кислорода возможна и на комплексах меди(II), но в этом случае необходимым условием является наличие лиганда, способного восстановить ион меди(II) до одновалентного состояния.

Активация кислорода возможна и непосредственно на комплексах меди(II), если в качестве лигандов в них присутствуют производные урацила. Дело в том, что производные урацила являются полидентантными лигандами и способны образовывать координационные соединения с ионами металлов переменной валентности. В частности, докторант анализирует работы авторов, которые полагают, что окисление некоторых производных диаминоурацила молекулярным кислородом, катализируемое ионами металлов переменной валентности в водных растворах может быть моделью ферментативных процессов с участием аминооксидаз. Окисление производных диаминоурацила проводили в присутствии солей Zn(II), Mg(II), Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), причем наибольшую каталитическую активность проявили ионы Cu(II). В результате детального анализа схем окисления производных диметилюрацила автор докторской делает ряд существенных замечаний и предлагает иное видение механизма, обсуждаемое в публикациях, опубликованных коллективом авторов лаборатории профессора Ю.И. Муринова с участием, в том числе, соискателя, которое представляется наиболее убедительным. Подобное критическое рассмотрение литературных данных весьма положительно характеризует автора докторской работы.

Анализ литературных данных по проблемам комплексообразования ионов металлов посвящено большое число работ, среди которых заметное место занимают публикации, выполненные в лаборатории, руководимой профессором Муриновым Ю.И. Получено большое число данных о строении, физико-химических свойствах комплексов переходных металлов с разнообразными лигандами. В то же время, интерес исследователей к этой проблеме сохраняется до наших дней. В значительной степени это связано с тем, что отдельные комплексы обладают способностью активировать молекулярный кислород, обеспечивая тем самым возможность внутрисферного окисления лигандного окружения. Это свойство таких координационных соединений роднит их с природными ферментами, играющими важную роль в жизнедеятельности человека и животных. Таким образом, синтез и исследование таких комплексов создает перспективу разработки моделей ферментов живых организмов, что делает проблему исследования подобных комплексов актуальной в настоящее время. Изучение литературы позволило автору рецензируемой докторской сформулировать цель исследования, заключающуюся в синтезе координационных соединений ионов меди(II) с производными пиримидин-4-она – 5-гидроксиоротовой, 5-аминооротовой кислотами, 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3Н)-оном и установление закономерностей активации молекулярного кислорода на полученных комплексах. Отличительной особенностью поставленной цели является то, что в качестве лигандного окружения избраны оротовая кислота, ее

производные и 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3Н)-он. Отметим, что выбор этих лигандов составляет один из элементов новизны, поскольку электронодонорная группа в пятом положении урацильного кольца оротовой кислоты может оказывать значительное влияние на комплексообразующие свойства.

Глава 2 диссертационной работы посвящена описанию объектов и методов исследования. Приведены сведения о используемых реактивах, степени их чистоты и подготовки к экспериментам. При проведении синтезов и исследований полученных соединений использованы современные методы физико-химического эксперимента такие, как электронная-, ИК- ЯМР- и масс-спектрометрия. Подробно описан спектрофотометрический метод определения состава комплексов с применением метода мольных отношений. При проведении квантово-химических расчетов использован надежный комплекс программ. В разделах 2.1, 2.2, 2.3 описаны используемые реагенты, методы анализа и методы проведения эксперимента. Совокупность приведенной информации дает основания для получения надежных экспериментальных данных. Для достижения поставленной цели работы ее автор построил логику исследования, включающую:

- установление состава и строения комплексов ионов меди(II) с 5-гидроксиоротовой кислотой в воде, 5-аминооротовой кислотой и 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3Н)-оном в растворах диметилсульфоксида и ацетонитрила;
- определение закономерностей окисления лигандов;
- разработку механизма активации молекулярного кислорода на комплексах ионов меди(II) с 5-гидроксиоротовой, 5-аминооротовой кислотами и 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3Н)-оном в водных растворах.

Для решения первой задачи был осуществлен синтез комплексов меди(II) с 5-гидрокси- (1), 5-аминооротовой кислотой (2) и 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3Н)-оном (3) (раздел 2.3.2 диссертации).

Исследование реакций комплексообразования проводили методами УФ- и ИК-спектроскопии. При анализе УФ-спектров, анализируемых в момент смешения реагентов было найдено, что с увеличением отношения концентрации 5-гидроксиоротовой кислоты при постоянной концентрации ионов меди(II) максимум поглощения в видимой области испытывает гипсохромный эффект, а при увеличении концентраций ионов меди возникает батохромный эффект, что в совокупности означает образование комплекса. Установлен состав комплексов, с помощью метода мольных отношений по изменению оптической плотности ионов меди(II) и лиганда в процессе комплексообразования определенный как $\text{Cu(II)}:\text{L}=1:2$. Анализ ИК-спектров свидетельствует о том, что координация иона меди(II) происходит с атомами кислорода гидроксильной и карбоксильной групп лиганда, который является бидентантным, а октаэдрическую координационную сферу иона меди(II) дополняют 2 молекулы воды.

Комплексообразование 5-аминооротовой кислоты (2) с ионами меди(II) исследовали в растворе диметилсульфоксида (ДМСО) и в атмосфере аргона с тем, чтобы избежать окисления (2). Анализ УФ-спектров реакционной смеси после добавления 5-аминооротовой кислоты к раствору меди(II) в ДМСО указывает на образование двух типов комплексов с шестикоординационной и четырехкоординационной геометрией. На основании исследования зависимости максимума поглощения от соотношения концентраций ионов меди(II) и 5-аминооротовой кислоты для четырехкоординационных комплексов определен состав комплексов, который равен $\text{Cu(II)}:\text{L}=1:2$. Методом ЯМР-

спектроскопии на ядрах ^{13}C установлено, что наибольшие изменения химических сдвигов наблюдаются для атомов углерода C5 и C7 лиганда, свидетельствующее о координации иона меди(II) с атомом азота первичной аминогруппы и атомом кислорода карбоксилатной группы. Установлено, что в присутствии воды в качестве примеси в ДМСО происходит образование шестикоординационных комплексов. Отметим, что на влияние воды на процесс комплексообразования соискатель обратил внимание еще при анализе литературных данных. В дополнение к экспериментальным результатам были проведены расчеты геометрии двух возможных комплексов 5-аминооротовой кислоты с ионами меди(II), которые в основном удовлетворительно согласуются с экспериментом.

Комплексообразование 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопirimидин-4(3Н)-она (3) с ионами меди(II) исследовали в осущенных ДМСО и ацетонитриле. Установлено, что в начальный момент времени появляется полоса поглощения, характерная для четырехкоординационных комплексов меди(II). Со временем интенсивность этой полосы поглощения уменьшается и появляется полоса поглощения, характерная для пятикоординационных комплексов меди(II). Методом мольных отношений установлен состав комплексов $\text{Cu(II)}:\text{L}=1:1$, подтвержденный также элементным анализом выделенных комплексов. Установлено, что добавление даже небольших количеств воды приводит к появлению полосы поглощения низкой интенсивности шестикоординационных комплексов и происходит расходование лиганда. Таким образом, получено дополнительное свидетельство о важной роли воды для процесса комплексообразования. Проведено весьма детальное исследование комплексообразования 3 с ионами меди, включающее исследование спектров ЯМР, масс-спектрометрию. Определены константы устойчивости и константы равновесия перехода из четырех- в пятикоординационную конфигурацию комплекса. Рассчитана величина энергии Гиббса, значение которой свидетельствует о самопроизвольном протекании процесса образования пятикоординационного комплекса, в котором лиганд бидентантен. Хочется отметить особую тщательность этой части исследований, когда сделанные выводы не оставляют сомнений у читателя.

Раздел 3.2 обсуждаемой диссертации посвящен окислению соединений 1, 2, 3 молекулярным кислородом в присутствии ионов меди(II) в водных растворах. Установлено, что введение солей меди(II) в водный раствор исследуемых веществ происходит изменение УФ-спектров, сопровождающееся уменьшением интенсивности полос поглощения, что свидетельствует об окислении лигандов. Отмечается, что при добавлении Трилона Б к реакционной смеси окисления не происходит, поскольку ионы меди(II) необратимо связываются в комплекс с ним. При добавлении ионов меди(II) к водным растворам 1–3 на воздухе происходит уменьшение интенсивности полос поглощения лигандов, обусловленное окислением лиганда. Ранее при обсуждении литературных данных соискатель обращал внимание на влияние воды на механизм образования комплексов. При исследовании окисления 2 в комплексе наблюдается значительное увеличение скорости окисления, поскольку в присутствии воды происходит образование шестикоординационных комплексов исследуемых соединений с ионами меди(II), в которых молекулы воды входят во внутреннюю координационную сферу комплексов. На примере окисления 5-аминооротовой кислоты с использованием универсальной манометрической установки манометрическим методом установлено эквимольное расходование кислорода в реакции с 5-аминоортовой кислотой. Повышение

температуры закономерно увеличивает скорость расходования лиганда, определены значения скорости поглощения кислорода в интервале температур 10-50С.

Идентифицирован продукт окисления 5-аминоортовой кислоты – комплекс иона меди(II) с 5- амино-5-гидрокси-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропиримидин-6-карбоновой кислотой идентифицирован по данным ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии. Кроме того, пероксид водорода также найден среди продуктов реакции.

Автор настоящей диссертации провел комплекс исследований для достижения основной цели работы - установление закономерностей активации молекулярного кислорода на полученных комплексах ионов меди(II) с 5-гидроксиортоевой, 5-аминоортовой кислотами и 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопиримидин-4(3H)-оном. Мишинкин В.Ю. успешно решил сформулированные задачи работы, что позволило достаточно обоснованно предложить механизм реакции, включающий фиксацию и активацию молекулярного кислорода и окисления лигандов во внутренней сфере шестикоординационных комплексов. Сделано заключение о том, что фиксация и активация молекулярного кислорода протекает на ионах меди(I), образующихся при внутрисферном восстановлении ионов меди(II) лигандом.

Основные результаты опубликованы в научной печати. Представленные выводы соответствуют основным итогам работы, а автореферат отражает основное содержание диссертации.

В то же время, считаю необходимым сделать следующие замечания:

1. Автор неоднократно замечает, что синтез и исследование комплексов металлов с разнообразными лигандами имеет своей целью создание модели ферментов, обеспечивающих жизнедеятельность, в том числе – фиксацию и активацию молекулярного кислорода. Хотелось бы увидеть, насколько удалось в настоящей работе приблизиться к решению этой задачи.

2. В разделе 3.2.1 стр. 77 получены данные о влиянии температуры на скорость реакции, которые никак не используются, в то время как эти результаты следовало бы оформить в виде известного соотношения в аналитическом виде и использовать при обсуждении результатов.

3. В разделе 3.1.3, стр. 66 приводятся УФ-спектры комплексов, вид которых меняется во времени, что соответствует переходу из четырех-в пятикоординационную структуру комплекса. Можно было бы воспользоваться этой зависимостью для получения сведений о скорости этого перехода.

4. В тексте диссертации в разных разделах упоминается о еще одном важном свойстве координационных соединений – выступать в качестве антиоксидантов, или прооксидантов. Работа заметно выиграла, если бы были проведены хотя бы демонстрационные эксперименты на эту тему, тем более что возможности методически для подобных опытов обеспечены.

Приведенные замечания, часть из которых носит рекомендательный характер, в целом не снижает высокую оценку работы, которая выполнена с использованием комплекса современных методов физико-химического эксперимента, что позволило автору обсуждаемой работы успешно решить поставленные задачи.

Заключение

В работе соискателя Мишинкина В.Ю. решены важные задачи в области физической химии, а именно:

- осуществлен синтез новых комплексов меди(II) с 5-гидроксиоротовой, 5-аминооротовой кислотами, 2,3-диметил-5-гидрокси-6-аминопirimидин-4(3H)-оном;
- установлен состав и строение полученных комплексов;
- определены закономерности окисления изученных лигандов;
- предложен вероятный механизм активации молекулярного кислорода на исследованных комплексах ионов меди(II).

Представленная работа по своей актуальности и новизне полученных результатов соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в редакции от 20.03.2021 г.), а ее автор Мишинкин Вадим Юрьевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Официальный оппонент
Герчиков Анатолий Яковлевич



« 22 » октябрь 2021 г.

Доктор химических наук (02.00.04 – Физическая химия), профессор (02.00.04 – Физическая химия), главный научный сотрудник кафедры физической химии и химической экологии химического факультета Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет».

E-mail: gerchikov@inbox.ru;
тел.: +7 (347) 229-96-94.

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Башкирский государственный университет»

450076, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32

E-mail: rector@bsunet.ru;
тел.: +7 (347) 272-63-70.

Сайт организации: <http://bashedu.ru>

Подпись д.х.н., проф. Герчикова А.Я.
заверяю,

Ученый секретарь БашГУ



/ Баймова С. Р.

« 22 » октябрь 2021 г.