



МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ
(РУДН)

ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, Россия, 117198
ОГРН 1027739189323; ОКПО 02066463; ИНН 7728073720

Тел. (495) 434-53-00; факс (495) 433-15-11;
www.rudn.ru; E-mail: rudn@rudn.ru

05 сентября 2016

№ 0100-15-20/93

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор - проректор по научной работе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», пр


Н. С. Кирабаев
Н. С. Кирабаев

ОТЗЫВ

ведущей организации – Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», на диссертационную работу Тихомирова Александра Сергеевича на тему «Синтез и биологическая активность новых производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия.

Обсуждаемая работа выполнена в лаборатории химической трансформации антибиотиков Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе» и на кафедре органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования РХТУ имени Д.И. Менделеева. Диссертация имеет стандартную структуру, состоит из введения, литературного обзора,

обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Работа изложена на 163 страницах машинописного текста, включает 19 рисунков, 86 схем, 2 таблицы.

Диссертационное исследование Тихомирова А.С. посвящено разработке методов синтеза и изучению химических превращений антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов для целенаправленного получения противоопухолевых соединений.

Актуальность выбранного диссертантом направления вытекает из высокой биологической активности, которую проявляют антрахиноны, аннелированные с различными гетероциклами. Общеизвестно, что антрациклиновые антибиотики и их полусинтетические аналоги на протяжении нескольких десятилетий успешно применялись в медицинской практике для лечения злокачественных новообразований и гемобластозов. Однако неуклонный рост резистентности опухолевых клеток к химиотерапии, наряду с побочными эффектами существующих лекарственных средств постоянно стимулируют ученых на создание более совершенных препаратов. В этом свете разработка методов получения и изучение биологических свойств новых классов химических веществ, к которым относятся изучаемые в работе антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионы, представляется важным и перспективным направлением исследований.

Основная *цель работы* заключалась в развитии методологии синтеза антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов и изучение их биологической активности.

Практическая значимость исследования заключается в разработке эффективных способов получения новых антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов, а также в обнаружении ряда соединений, обладающих высокой противоопухолевой активностью. Например, диссертантом были получены соединения, превосходящие по антипролиферативной активности рыночный препарат доксорубицин на трех линиях раковых клеток.

Из наиболее важных научных результатов, полученных диссертантом, следует отметить следующие:

1. Разработан и оптимизирован метод Pd-катализируемого кросс-сочетания/гетероциклизации, позволяющий получить 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионы, содержащие в положении 2 различные заместители;
2. Предложен ряд эффективных путей химической модификации производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона, синтезированы производные 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона, разработаны схемы препаративного синтеза 4,11-дигидрокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2(3)-карбоновых кислот и их производных;
3. Выявлен ряд мультитаргетных соединений-лидеров, блокирующих рост опухолевых клеток в субмикромольных концентрациях, включая резистентные линии, для которых впервые показано, что антипролиферативная активность связана с воздействием как на топоизомеразы 1 и 2, так и на опухоль-ассоциированную NADH оксидазу (tNOX) и деацетилазу Sirtuin 1.

Литературный обзор посвящён методам синтеза и модификации различных по сочленению антрафурандионов. Обзор логично систематизирован и даёт представление об уже имеющихся методах синтеза гетаренантрахинонах. Ценность обзора подтверждается его публикацией в журнале *Успехи химии*.

Обсуждение результатов состоит из восьми разделов, в шести из которых описывается синтез и модификация антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов, а в двух – изучение биологических свойств полученных соединений.

Материал данной части изложен грамотно и логично, не вызывает вопросов при прочтении. Строение синтезированных соединений надёжно доказано комплексом физико-химических методов.

Приведенные в экспериментальной части данные физико-химических методов исследования синтезированных соединений: величины температуры плавления, описание ^1H и ^{13}C ЯМР спектров, УФ, ИК и масс-спектров, заслуживают доверия и говорят о высоком экспериментальном мастерстве диссертанта.

Замечания по содержанию работы:

1. Нумерация соединений в главах 1 и 2 одинакова, что затрудняет ссылки на вещества из соседней главы;
2. При удалении Вос-защитной группы более корректно писать солевую форму амина с указанием аниона (см. схемы 30-33 и др.);
3. В экспериментальной части отсутствуют методики определения антипролиферативной активности и других экспериментов, направленных на изучение действия синтезированных соединений на внутриклеточные мишени.
4. В ряде случаев описания ^1H ЯМР спектров отсутствуют сигналы гидроксигрупп и аминогрупп (например, для соединений **53**, **54**, **77**, **78**, **82** и др.). В том случае, если это не ошибка автора при описании сигналов, то было бы не лишним отметить эти особенности ЯМР спектров при обсуждении результатов.
5. Не совсем понятно, по какому принципу были выбраны соединения для записи ИК спектров?

Также в диссертации имеется ряд опечаток и неудачных фраз и стилистических погрешностей. Тем не менее, сделанные замечания не снижают хорошего впечатления от рассматриваемой работы.

Полученные экспериментальные данные о новых методах синтеза могут быть использованы в спецкурсах по химии гетероциклических соединений, медицинской химии, читаемых на химических факультетах российских университетов (Московском государственном университете, Санкт-Петербургском государственном университете, Казанском национальном исследовательском технологическом университете), а данные о биологической активности – прежде всего в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина и др.

По материалам диссертации Тихомирова А.С. опубликовано 7 статей в рецензируемых журналах, индексируемых базами данных WoS и Scopus, также входящих в список научных журналов перечня ВАК. Опубликованные работы полно отражают суть исследования. Автореферат диссертации соответствует основным положениям работы.

Проверка текста диссертации при помощи программы «Антиплагиат» (<http://www.antiplagiat.ru/>) показала высокую степень оригинальности, более 80 % (заключение системы «Антиплагиат» прилагается).

В целом, диссертация написана на высоком научном уровне, что говорит об Авторе, как о сложившемся ученом и компетентном химике. Таким образом, можно заключить, что по актуальности, новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационное исследование Тихомирова А.С. соответствует требованиям пп. 9, 10, 11, 13, 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Тихомиров Александр Сергеевич, заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Отзыв ведущей организации на диссертацию Тихомирова А.С. составлен доцентом кафедры органической химии РУДН, к.х.н., доцентом Зубковым Ф.И., рассмотрен и утвержден на заседании кафедры органической химии РУДН 30 июня 2016 года, протокол № 0200-15-04/16.

составитель отзыва,

доц., к.х.н.



Ф.И. Зубков

заведующий кафедрой
органической химии РУДН,
д.х.н., проф.



А. В. Варламов

зам. декана фак-та
физико-математических и естественных наук,
доц., к.ф.-м.н.



В.И. Корольков

117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
факультет физико-математических и естественных наук
тел. 8 495 955 07 57