

## ОТЗЫВ

### официального оппонента

научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского» Российской академии наук к.х.н. Крылова И. Б. 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.

Разработка новых путей получения гетероциклических систем и изучение свойств этих соединений является важным современным направлением органической химии, в первую очередь благодаря их широкому применению в фармакологии. Производные антрахинона, аннелированные с гетероциклическим ядром, к настоящему моменту продемонстрировали значительные перспективы для создания синтетических аналогов противоопухолевых антрациклиновых антибиотиков, обладающих улучшенными свойствами. В частности, в качестве привилегированного каркасного фрагмента себя зарекомендовали линейные гетарен-конденсированные антрахиноны с одним гетероатомом, на основе которых ранее получены производные с выраженной антипролиферативной активностью. Диссертационная работа Тихомирова А.С., посвященная исследованию методов синтеза и химических превращений функционализированных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов для целенаправленного получения противоопухолевых соединений, несомненно, актуальна и современна.

Квалификационное исследование изложено традиционно и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной



части, выводов и списка литературы из 138 наименований. Работа изложена на 163 страницах машинописного текста, включает 19 рисунков, 86 схем, 2 таблицы.

В обзоре литературы систематизированы данные о методах синтеза и химической модификации линейных и ангулярных антрафурандионов за последние 30 лет. В конце обзора приводится краткий анализ эффективности и универсальности отдельных схем, который позволяет оценить целесообразность использования и/или разработки тех или иных методов синтеза.

В обсуждении результатов диссертационной работы последовательно и четко раскрыта суть проведенных исследований.

Так, автором были предложены оригинальные схемы синтеза производных 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2(3)-карбоновых кислот.

Разработана эффективная схема получения антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов, содержащих в положении 2 различные заместители, основанная на Pd(0)-катализируемой реакции кросс-сочетания/гетероциклизации.

Изучен ряд эффективных путей химической модификации производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона, в частности гидролиз сложноэфирных групп в положениях 2 и 3 фуранового ядра; дезалкилирование 4,11-диалкоксигрупп; замена триметилсилильной группы в положении 2 на атомы водорода и брома; восстановление карбоксильного фрагмента до формильной или гидроксиметильной группы; декарбоксилирование антрафуран-2(3)-карбоновых кислот.

Получены серии новых производных антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамидов и 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона и изучено влияние их структурных фрагментов на антипролиферативную активность и взаимодействие с внутриклеточными мишенями, например, с топоизомеразой 1. С другой стороны, обнаружена ранее неизвестная



способность 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов ингибировать опухоль-ассоциированную NADH оксидазу (tNOX) и NAD-зависимую деацетилазу Sirtuin 1.

В результате проведенного исследования было получено 33 конечных производных антрафурандиона для тестирования биологических свойств и более 50 новых производных – полупродуктов. Работа выполнена на высоком экспериментальном уровне, точность установления структуры и чистота синтезированных продуктов не вызывают сомнений. Полученные вещества охарактеризованы методами  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопии, УФ и ИК спектроскопии, а также масс-спектрометрии высокого разрешения; чистота конечных образцов подтверждена методом ВЭЖХ.

К диссертационной работе Тихомирова А.С., есть ряд замечаний, носящих частный характер:

1. Для стадии снятия защитной Вос-группы с пары энантиомерных соединений **73** и **74** приведены значительно отличающиеся выходы (**75** (R) - 41%, **76** (S) - 25%). При идеальной постановке эксперимента следовало бы ожидать совпадения выходов продуктов **75** и **76**;
2. На странице 45 имеется неоднозначное утверждение: “Известно, что трифторметильная группа, благодаря ряду уникальных свойств (например, молекулярный объем, липофильность и *способность к образованию водородных связей*)”. Трифторметильная группа за счет высокой электроотрицательности фтора способна активировать соседствующие с ней фрагменты-доноры водородной связи, но сами атомы фтора в органических молекулах являются как раз весьма слабыми акцепторами водородной связи по сравнению с другими электроотрицательными гетероатомами (O,N), что соответствует липофильности фторалкильных фрагментов. В связи с этим акцент на



способности образовывать водородные связи выглядит не вполне корректно;

3. На рисунке 4 (стр. 50) соотношение сигнал/шум не достаточно велико для однозначной идентификации сигналов кваттетов, связанных с расщеплением на ядрах фтора;
4. Для восстановления карбоксильной группы с сохранением хинонового фрагмента в соединении **44** диссертантом предложена стадийная схема, включающая синтез хлорангирида с последующим гидрированием. Однако не обсуждается возможность одностадийного восстановления комплексами борана (например,  $\text{BH}_3 \cdot \text{TГФ}$ ), которые иногда используются для селективного восстановления карбоновых кислот с сохранением кетогрупп;
5. Приведенные на схеме 7 (стр. 46) выходы соединений **20** и **21** (21 и 10%, соответственно) отличаются от указанных в тексте (12 и 28%, соответственно);
6. В диссертационной работе имеется ряд опечаток и неудачных формулировок, которые, тем не менее, не искажают сути материала, например:

Стр. 34, схема 41: " $\text{Na}_2\text{CrO}_4$ " вместо " $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ " согласно обсуждению этой схемы.

Стр. 38: "В литературе, однако, описаны *лишь* методы синтеза, пригодные для получения *лишь* 2-алкильных производных..."

Стр. 51: "Сопоставление ЭСП 1,4-диметоксиантрахинона ... и его 2,3-дибромпроизводного 10 показывает значительное (на 67 нм) гипсохромное смещение длинноволнового максимума (Рис. 5)." – из утверждения без помощи рисунка нельзя представить относительное положение максимумов поглощения.



Тем не менее, сделанные замечания ни в коей мере не снижают высокий уровень квалификационной работы.

Результаты, относящиеся как к разработке новых методов синтеза и модификации фураноантрахинонов, так и к механизмам их воздействия на опухолевые клетки могут представлять интерес для специалистов, работающих в области химии гетероциклических соединений, медицинской химии и молекулярной биологии. Материал диссертационной работы может быть использован при чтении курсов на химических факультетах российских ВУЗов.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 7 статей из списка научных журналов перечня ВАК, 30 тезисов докладов на научных конференциях и получено 3 патента РФ, которые достаточно полно отражают основное содержание диссертации.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации и ее выводы, а также научную новизну и практическую значимость проведенного исследования.

По тематике, методам исследования, предложенным новым научным положениям диссертация соответствует паспорту специальности научных работников 02.00.03 – Органическая химия в частях выделения и очистки новых соединений, открытия новых реакций органических соединений и методов их исследования, развития рациональных путей синтеза сложных молекул и выявления закономерностей типа "структура-свойство".

На основании вышеизложенного можно заявить, что по актуальности, новизне полученных результатов, их достоверности и практической значимости рецензируемая диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «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.

Официальный оппонент  
Кандидат химических наук  
(специальность 02.00.03 – Органическая химия),  
научный сотрудник ФГБУН «Институт  
органической химии имени  
Н.Д. Зелинского» РАН

 И.Б. Крылов

Почтовый адрес: 119991 Москва,  
Ленинский пр., 47.  
499-135-64-28  
krylovigor@yandex.ru

Подпись И.Б. Крылова заверяю  
Ученый секретарь  
Кандидат химических наук  
(специальность 02.00.03 – Органическая химия),  
ФГБУН «Институт  
органической химии имени  
Н.Д. Зелинского» РАН

Почтовый адрес: 119991 Мос  
Ленинский пр., 47.  
499-137-71-80



 Коршевец И.К.  
1.09.2016