

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Тихомирова А.С.

«Синтез и биологическая активность новых производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Представленная к защите диссертационная работа посвящена развитию методологии синтеза антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов с целью целенаправленного получения противоопухолевых соединений. Исследование в данном направлении характеризуется актуальностью, поскольку антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионы превосходят по активности соответствующие тиофеновые и пиррольные аналоги. Кроме того, на основе фураноантрахинонов были разработаны высокоактивные ингибиторы топоизомераз 1 и 2, обладающие антипролиферативной активностью и способных преодолевать множественную лекарственную устойчивость опухолевых клеток.

В ходе выполнения этого интересного во всех отношениях экспериментального исследования автором разработаны пути синтеза производных 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2(3)-карбоновых кислот и изучена возможность их декарбоксилирования с образованием 2(3)-незамещенных производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона, найден эффективный способ получения антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов, содержащих в положении 2 различные заместители, основанный на каскадной реакции кросс-сочетания/гетероциклизации, катализируемой Pd(0), предложен ряд эффективных путей химической модификации производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона. Синтезированы 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 способность воздействовать на внутриклеточные мишени, например топоизомеразу 1. Впервые показано, что цитотоксические свойства 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов связаны с ингибированием опухоли-ассоциированной NADH оксидазы (tNOX) и NAD-зависимой деацетилазы Sirtuin 1.

На высоком научном и экспериментальном уровне и всесторонне с применением современных физико-химических методов исследования установлена структура новых соединений.

В практическом плане работа весьма интересна и перспективна. Автором разработаны новые методы гетероциклизации, схемы получения и химических модификаций производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона, а также осуществлен синтез его новых производных, обладающих противоопухолевой активностью. Найденные данные о связи структуры антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов и их воздействии на внутриклеточные мишени будут способствовать дальнейшему развитию целенаправленного дизайна мультитаргетных химиотерапевтических средств.

В целом характеризуемая работа Тихомирова А.С. представляет собой серьезное научное исследование, выполненное на высоком профессиональном уровне.

Хотелось бы отметить значительный объем синтетической работы, выполненный диссертантом, а также обдуманый и удачный подбор объектов исследования, что говорит о тщательной проработке стратегии и тактики синтеза.

Выводы по диссертационной работе обоснованы, они естественно вытекают из экспериментального материала автора.

Работа достаточно полно опубликована (7 статей в журналах, включенных в перечень ВАК, 3 патента РФ, 30 тезисов докладов)

Имеется одно замечание по содержанию автореферата. Автором получен ряд новых весьма интересных и перспективных производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона, однако отсутствует информация о том, какие физические методы были использованы для доказательства их строения.

Все вышеизложенное позволяет считать, что диссертация Тихомирова Александра Сергеевича по своей актуальности, новизне, объему, научной и практической значимости результатов полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Великородов Анатолий Валериевич,
Заведующий кафедрой
органической, неорганической и фармацевтической химии
ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет»,
Профессор, доктор химических наук по специальности
02.00.03 – органическая химия

Великородов А.В.

10 августа 2016 г.

414056, Татищева, 20а, Астрах
avelikorodov@mail.ru
тел.: (8512) 52-49-95 (доб. 119)

10 августа 2016 г.