

Отзыв

официального оппонента на диссертационную работу Тихомирова Александра Сергеевича «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.

Актуальность исследования. Производные антрахинона исследуются около 150 лет. Первым шагом в этом плане является синтез ализарина, осуществленный немецкими химиками К. Гребе и К. Либерманом в 1869 году. Несколько десятилетий основным стимулом исследований в области производных антрахинонов был поиск новых синтетических красителей. Далее сфера перспектив использования антрахинонов постоянно расширялась. Среди них были найдены лазерные красители, катализаторы варки целлюлозы, аналитические реагенты, инициаторы фотополимеризации, люминофоры, фотохромы. С середины двадцатого века антрахиноны начали исследоваться в связи с различными видами их биологической активности. Причем биологически активные антрахиноны обнаруживались как среди природных, так и среди синтетических веществ. Несмотря на существенные успехи того времени, в том числе внедрения препаратов в медицинскую практику, научный поиск не был системным.

Эффективный поиск биологически активных антрахинонов, в том числе обладающих противоопухолевой активностью объясняется как бурным развитием теории и практики тонкого органического синтеза, так и выдающимися достижениями в биохимии, молекулярной биологии, медицине. В результате в настоящее время появляются новые перспективные противоопухолевые препараты, которые по многим параметрам являются более эффективными, чем применяемые ранее. Среди новых перспективных препаратов выделяются производные антра[2,3-b]фуран-5,10-диона, разработанные в России. В частности, антрафуран-3-карбоксамид ЛХТА-2034, разработанный руководителем диссертанта проф. Щекотихиным А.Е., а также проф. Преображенской М.Н., проф. Штилем А.А., способен преодолевать множественную устойчивость опухолевых клеток.

В связи с изложенным выше, целенаправленный синтез производных антра[2,3-b]фуран-5,10-дионов и определение их противоопухолевой активности является актуальным направлением диссертационного исследования.

Объём и структура работы. Диссертация Александра Сергеевича Тихомирова написана в традиционном стиле: введение, обзор литературы, обсуждение экспериментальных данных, экспериментальная часть, выводы. Диссертация изложена на 163 страницах машинописного текста. Общий список литературы включает 138 цитируемых работ.

В обзоре литературы рассматриваются различные варианты синтеза и химической модификации линейных и ангулярных антрафуранов. Материал литературного обзора изложен достаточно лаконично, стиль подачи информации свидетельствует о высокой научной компетентности диссертанта. Об этом же свидетельствует и тот факт, что с участием Тихомирова А.С. в 2016 году в журнале «Успехи химии» опубликован обзор, посвященный методам аннелирования фуранового ядра к аренам. Содержание литературного обзора диссертанта включает синтез фуранантрахинонов из хинойдных и нехинойдных предшественников. Вполне закономерным представляется избранный диссертантом «хинойдный» подход к фуранантрахинонам. Такой подход включает в основном использование более дешевых предшественников и реагентов.

Во второй главе обсуждаются экспериментальные результаты, полученные А.С. Тихомировым. Автор диссертации разработал удобные синтетические подходы к 4,11-дигидрокси-5,10-диоксоантра[2,3-b]фуран-2(3)-карбоновым кислотам и их производным. Использованные в качестве одного из исходных веществ 2,3-дибромхинизарина вместо 2,3-дихлопроизводного позволило синтезировать производные антрафуран-3-карбоновой кислоты с высоким выходом. Для получения некоторых фуранантрахинонов автор использовал оригинальный путь замены галогена на гидроксилы под действием бензальдоксима на 2,3-дибром-1,4-диметокси-9,10-антрахинон, что является удачной находкой в плане повышения региоселективности реакции. Использованные реакции Соногаширы позволило синтезировать 4,11-диметоксиантра[2,3-b]фуран-5,10-дион с суммарным выходом 36%, в то время как по альтернативным схемам выход целевого продукта не превышал 4%.

Тихомировым А.С. разработан способ получения различных амидов антра[2,3-*b*]фуран-3- и 2-карбоновых кислот – аналоговых противоопухолевого антрафуран-3-карбоксамид ЛХТА-2034. Аминированием 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов диаминоалканами получено несколько фурановых аналогов известного противоопухолевого препарата аметантрона. Замечательно, что диссертант не только синтезировал несколько десятков новых производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона, но и принимал активное участие в исследованиях их противоопухолевой активности. При этом определен ряд мультитаргетных соединений-лидеров, блокирующих рост опухолевых клеток в субмикромольных концентрациях. Материал, представленный во второй главе, свидетельствует о высокой научной компетентности диссертанта, как в области органической химии, так и в области молекулярной биологии.

Основные результаты исследования А.С. Тихомирова были представлены на российских и международных научных конференциях и опубликованы в ведущих российских и зарубежных журналах, входящих в список ВАК. Содержание диссертации, автореферата и публикаций соответствуют друг другу.

По работе следует высказать следующие замечания:

1. Имеются опечатки в списке использованной литературы (см., например, ссылку 21).

2. Синтез амидов антра[2,3-*b*]фуран-3- и 2-карбоновых кислот осуществлен в результате превращения соответствующих карбоновых кислот в хлорангидриды и амидированием последних. Возможно, невысокий выход конечных амидов объясняется взаимодействием тионилхлорида не только по карбоксильной группе, но и по гидроксильным группам фуранохинизарина по аналогии образования из хинизарина хинона Грина.

3. Состав полученных новых продуктов определен в основном методом масс-спектрометрии высокого разрешения. Полагаю, что в ряде случаев необходимо также использование элементного анализа.


4. В выводах (п.2) указано, что автором разработан и оптимизирован метод Pd-катализируемого кросс-сочетания гетероциклизации, позволяющей получить 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионы, содержащие в положении 2 различные заместители. На мой взгляд, нужно строго относиться к понятию

«оптимизация», поскольку под ним обычно подразумевается изменение многих факторов (температура, тип растворителя, соотношения реагентов и т.д.).


Приведенные замечания не ставят под сомнения достоверность полученных результатов, не снижают научность и практической значимости диссертационной работы. Работа Тихомирова Александра Сергеевича выполнена в актуальном направлении органической химии, отличается новизной, а полученные результаты имеют высокое теоретическое и практическое значение. Содержание работы соответствует пункту 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013г., и ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 — органическая химия.

Отзыв составлен 01 сентября 2016 г.

Официальный оппонент:

доктор химических наук, профессор, зав. кафедрой химии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева», 660049, г. Красноярск, ул. А. Лебедевой, 89, Тел. +7(391) 217-17-29, e-mail: gornostaev@kspu.ru  Леонид Михайлович Горностаев

Проректор по науке и международной деятельности ФГБОУ ВО «Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева»,

доктор медицинских наук, профессор  Сергей Николаевич Шилов