

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА

Д 212.204.04 на базе Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева Министерства образования и науки Российской Федерации по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

аттестационное дело № \_\_\_\_\_  
решение диссертационного совета  
от «23» сентября 2016 года, протокол № 16.

О присуждении Тихомирову Александру Сергеевичу, гражданину Российской Федерации, учёной степени кандидата химических наук.

Диссертация «Синтез и биологическая активность новых производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона» в виде рукописи по специальности 02.00.03 – органическая химия, химические науки, принята к защите «1» июля 2016 года, протокол № 10, диссертационным советом Д 212.204.04 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» Министерства образования и науки Российской Федерации (125047, Москва, Миусская площадь, 9, приказ о создании диссертационного совета от «11» апреля 2012 года № 105/нк).

Соискатель Тихомиров Александр Сергеевич, «17» января 1990 года рождения, в 2013 году окончил Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева Министерства образования и науки Российской Федерации. С 1 августа 2013 года по настоящее время обучается в аспирантуре по очной форме на кафедре органической химии Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева Министерства образования и науки Российской Федерации и работает в должности ассистента той же кафедры и младшего научного сотрудника Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе».

Диссертация выполнена на кафедре органической химии Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева Министерства образования и науки Российской Федерации и в лаборатории химической трансформации антибиотиков Научно-исследовательского института по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе.

Научный руководитель - доктор химических наук, доцент, профессор Российской академии наук Щекотихин Андрей Егорович, гражданин Российской Федерации, заведующий кафедрой органической химии Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева Министерства образования и науки Российской Федерации, заведующий лабораторией химической трансформации антибиотиков Научно-исследовательского института по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе.

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор Горностаев Леонид Михайлович, гражданин Российской Федерации, заведующий кафедрой химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный педагогический университет имени В.П. Астафьева» Министерства образования и науки Российской Федерации, Красноярск;

кандидат химических наук Крылов Игорь Борисович, гражданин Российской Федерации, научный сотрудник лаборатории исследования гомолитических реакций

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии имени Н.Д. Зелинского Российской академии наук, Москва,

дали **положительные** отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, Москва, в своем **положительном** заключении, подписанном заведующим кафедрой органической химии, доктором химических наук, профессором Варламовым Алексеем Васильевичем, доцентом той же кафедры, кандидатом химических наук Зубковым Федором Ивановичем, а также заместителем декана факультета физико-математических и естественных наук, кандидатом физико-математических наук, доцентом Корольковым Владиславом Ивановичем, и утвержденном проректором по научной работе, доктором философских наук, профессором Кирабаевым Нуром Сериковичем, указала, что представленная диссертационная работа отвечает всем требованиям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от «24» сентября 2013 г. № 842, а её автор, Тихомиров Александр Сергеевич, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия (отзыв заслушан и одобрен на заседании кафедры органической химии «30» июня 2016 года, протокол № 0200-14-04/16).

Соискатель имеет 40 опубликованных работ, все по теме диссертации, общим объёмом 169 страниц, в том числе 7 в научных журналах, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций. Большинство работ написано диссертантом в соавторстве с научным руководителем и другими исследователями. Личный вклад соискателя составляет 80-90% и состоит в планировании и проведении экспериментов, интерпретации полученных данных, а также в написании работ. Соискателем опубликовано 30 работ в материалах всероссийских и международных конференций и симпозиумов, а также получено 3 патента Российской Федерации. Монографий и депонированных рукописей не имеет.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Омельчук О.А., **Тихомиров А.С.**, Щекотихин А.Е. Методы аннелирования фуранового ядра к аренам // Успехи химии 2016. Т. 85, № 8, С. 817–835.
2. **Tikhomirov A.S.**, Shchekotikhin A.E., Lee Y.H., Chen Y.A., Yeh C.A., Tatarskiy V.V, Dezhenkova L.G., Glazunova V.A., Balzarini J., Shtil A.A., Preobrazhenskaya M.N., Chueh P.J. Synthesis and characterization of 4,11-diaminoanthra[2,3-*b*]furan-5,10-diones: tumor cell apoptosis through tNOX-modulated NAD<sup>+</sup>/NADH ratio and SIRT1 // J. Med. Chem. 2015, Vol. 58, P. 9522–9534.
3. **Tikhomirov A.S.**, Shchekotikhin A.E., Luzikov Yu.N., Korolev A.M., Preobrazhenskaya M.N. Pd-catalyzed cross-coupling/heterocyclization domino reaction: facile access to anthra[2,3-*b*]furan-5,10-dione scaffold // Tetrahedron 2014, Vol. 70, P. 8062–8066.

На диссертацию и автореферат поступило 6 отзывов, **все положительные**. В отзывах указывается, что представляемая работа характеризуется высоким теоретическим и экспериментальным уровнем, имеет большое научное и практическое значение и по своей новизне и актуальности соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии.

В отзыве кандидата химических наук Лапы Геннадия Борисовича, старшего научного

сотрудника Научно-исследовательского института экспериментальной диагностики и терапии опухолей Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский онкологический национальный центр имени Н.Н. Блохина» в качестве замечаний отмечено, что уместно представить основные синтетические пути в виде обобщенных схем для лучшего понимания целей автора. Также отмечается, что положение о мишень - ориентированном дизайне в пункте 6 выводов никак не отражено в автореферате.

В отзыве кандидата химических наук Маричева Константина Александровича, постдокторанта Университета Штата Техас, Соединенные Штаты Америки (Texas State University, United States of America) в качестве замечаний отмечено, что отсутствие номеров схем в автореферате затрудняет ссылки и комментарии. Рецензент отмечает, что схема синтеза соединений **18–21** является нелегкой для восприятия. Задан вопрос: можно ли достичь высокого выхода в синтезе соединений **46** из **32**, используя ТФУ, как в случае фурана **43**? Указано на целесообразность большего количества данных по биологическим тестам, например, для соединений, не проявивших противоопухолевой активности.

В отзыве кандидата химических наук Осипова Дмитрия Владимировича, доцента кафедры органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный технический университет» заданы вопросы: возможно ли провести одnoreакторный синтез эфиров **5,6** из антрахинона **2**, без выделения антрахинонов **3,4**? Выявлены ли закономерности между противоопухолевой активностью и параметрами заместителей для полученных соединений? Отмечается, что в автореферате отсутствует пояснение касательно большей скорости кросс-сочетания антрахинона **33**, чем дибромид **10**.

В отзыве доктора химических наук, профессора Великородова Анатолия Валерьевича, заведующего кафедрой органической, неорганической и фармацевтической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный университет», высказано сожаление о том, что, несмотря на получение автором ряда новых весьма интересных и перспективных производных антра[2,3-b]фуран-5,10-диона, отсутствует информация о том, какие физические методы были использованы для доказательства их строения.

В отзыве доктора химических наук, профессора Аксенова Александра Викторовича, заведующего кафедрой химии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет» и кандидата химических наук Лобача Дениса Александровича, доцента той же кафедры, имеется замечание о том, что диссертант не указывает формальных солевых форм образующихся соединений. Высказано сожаление о том, что в автореферате не приведены данные о характеристиках новых соединений и доказательстве их строения.

Отзыв доктора химических наук, профессора Пожарского Александра Федоровича, заведующего кафедрой органической химии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южный федеральный университет», замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован сферой их научных интересов, что подтверждается наличием у них публикаций в ведущих рецензируемых изданиях по органической химии по тематике диссертационной работы.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

1. **разработаны** схемы препаративного синтеза 4,11-дигидрокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2(3)-карбоновых кислот и их производных, а также 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, включая гидролиз сложноэфирных групп в гетероциклическом ядре, дезалкилирования алкоксигрупп, замещения триметилсилильной группы на атомы водорода и брома, восстановления карбоксильной группы, декарбоксилирования антра[2,3-*b*]фуран-2(3)-карбоновых кислот;
3. **получены** производные 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона и амидов антра[2,3-*b*]фуранкарбоновых кислот, обладающих антипролиферативной активностью;
4. **выявлен** ряд мультитаргетных соединений-лидеров, блокирующих рост опухолевых клеток, и впервые показано, что их антипролиферативный эффект связан как с воздействием на топоизомеразы 1 и 2, так и на оксидазу tNOX и деацетилазу Sirt 1.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

**разработан** ряд схем синтеза ранее недоступных производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона, в том числе 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2(3)-карбоновых кислот и 2-замещенных производных 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона;

**исследованы** химические свойства и найден ряд эффективных путей химической модификации производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона;

**изучено** влияние структурных фрагментов новых соединений на антипролиферативную активность и воздействие на внутриклеточные мишени;

**впервые показано**, что цитотоксические свойства 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов связаны с ингибированием оксидазы tNOX и деацетилазы Sirt 1.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

**разработаны** методики препаративного синтеза новых производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона, в том числе эффективная схема, основанная на Pd(0)-катализируемой каскадной реакции кросс-сочетания/гетероциклизации;

**найжены** условия для проведения направленных модификаций производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона с целью синтеза биологически активных соединений;

**получены** серии новых производных антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамидов и 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона, блокирующих рост опухолевых клеток и подавляющих работу внутриклеточных мишеней;

**накоплены** данные о связи структуры антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов и их воздействии на внутриклеточные мишени, которые будут способствовать дальнейшему развитию целенаправленного дизайна мультитаргетных химиотерапевтических средств;

**отобраны** соединения-кандидаты для углубленного доклинического изучения, которые эффективно блокируют рост резистентных опухолевых клеток.

Результаты работы могут быть рекомендованы для изучения и внедрения в научных и образовательных организациях, ведущих исследования и разработки в области получения биологически активных соединений и изучения их свойств.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- результаты физико-химических исследований получены на сертифицированном оборудовании, показана воспроизводимость результатов в исследованных условиях;
- идея диссертационной работы базируется на анализе литературных данных и обобщений сведений по синтезу и физико-химическим свойствам производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов и методам аннелирования фуранового ядра к аренам;
- использованы современные методики сбора и обработки исходной информации;
- достоверность полученных результатов обеспечена использованием методик эксперимента, соответствующих современному научному уровню, и подтверждена их согласованностью;
- выводы диссертации обоснованы, не вызывают сомнения и согласуются с современными представлениями о связи между строением и данными физико-химических методов анализа всех полученных в работе соединений.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в постановке основных задач исследования; получении исходных данных; проведении всех экспериментов; обработке и интерпретации экспериментальных данных; разработке основных методов эксперимента; личном участии в апробации результатов исследования; подготовке основных публикаций по выполненной работе.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной цели и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов. По своему содержанию диссертация отвечает паспорту специальности 02.00.03 – органическая химия в частях 1 (выделение и очистка новых соединений), 3 (развитие рациональных путей синтеза сложных молекул) и 7 (выявление закономерностей типа «структура-свойство»).

Диссертационный совет пришёл к выводу, что диссертация представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, которая вносит существенный вклад в развитие химии гетероциклических производных 9,10-антрацендиона и имеет прикладное значение благодаря важным биологическим свойствам антрафурандионов.

По актуальности, новизне, практической значимости диссертация соответствует требованиям, установленным «Положением о порядке присуждения учёных степеней», утверждённым постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук.

На заседании «23» сентября 2016 года, протокол №16, диссертационный совет принял решение присудить Тихомирову Александру Сергеевичу учёную степень кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 10 докторов наук по специальности и отрасли наук рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной степени – 17, против присуждения учёной степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета

В.Ф. Травень

Ученый секретарь диссертационного совета

Н.А. Пожарская (Кондратова)

