

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА  
РХТУ.1.4.01 РХТУ им. Д.И. Менделеева  
по диссертации на соискание ученой степени доктора наук

аттестационное дело № 15/24  
решение диссертационного совета  
от 27.09.2024 г., № 2

О присуждении ученой степени доктора химических наук Тихомирову Александру Сергеевичу, представившего диссертационную работу на тему «Синтез и свойства противоопухолевых полифункциональных производных гетероаренантрахинонов» по научной специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки).

Принята к защите 21 июня 2024 года, протокол № 1 диссертационным советом РХТУ.1.4.01 РХТУ им. Д.И. Менделеева.

Состав диссертационного совета утвержден в количестве 13 человек приказом и.о. ректора РХТУ им. Д.И. Менделеева № 553А от «30» декабря 2021 года.

Соискатель, Тихомиров Александр Сергеевич, 1990 года рождения, в 2013 году окончил федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», диплом специалиста: серия ВСА номер 1043839, дата выдачи: 6 февраля 2013 года.

В 2016 году окончил аспирантуру федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» и защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук на тему: «Синтез и биологическая активность новых производных антра[2,3-b]фуран-5,10-диона» по научной специальности 02.00.03. Органическая химия в диссертационном совете Д 212.204.04, созданном на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева».

Соискатель работает доцентом кафедры органической химии в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» и заведующим лабораторией синтеза антибиотиков, преодолевающих резистентность федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе».

Диссертация выполнена на кафедре органической химии ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева» и в лаборатории химической трансформации антибиотиков ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе».

Научный консультант – доктор химических наук, профессор РАН Щекотихин Андрей Егорович.

**Официальные оппоненты:**

доктор химических наук, доцент Маслов Михаил Александрович – профессор кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии имени Н.А. Преображенского, директор Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет»;

доктор химических наук, доцент, профессор РАН Негребецкий Вадим Витальевич – заведующий кафедрой химии, директор Института фармации и медицинской химии, федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»;

доктор химических наук, профессор Осянин Виталий Александрович – профессор кафедры органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный технический университет».

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского» Российской академии наук.

Основные положения и выводы диссертационного исследования в полной мере изложены в 24 научных работах, опубликованных соискателем, в том числе в 24 публикациях в изданиях, индексируемых в международных базах данных, и в 24 публикациях в рецензируемых изданиях. Помимо научных статей Тихомировым А.С. Опубликовано более 50 тезисов докладов на международных и всероссийских научных конференциях, а также получено 4 патента РФ на изобретения. Научные публикации представлены в высокорейтинговых научных журналах и полностью отражают содержание диссертационной работы. Автор принимал непосредственное участие в получении экспериментальных данных, обработке и интерпретации результатов исследований, а также написании научных статей.

**Наиболее значимые работы по теме диссертации:**

1. Tikhomirov A.S. Heterocyclic ring expansion yields anthraquinone derivatives potent against multidrug resistant tumor cells / A.S. Tikhomirov, V.B. Tsvetkov, Y.L. Volodina, V.A. Litvinova, D.V. Andreeva, L.G. Dezhenkova, D.N. Kaluzhny, I.D. Treshalin, A.A. Shtil, A.E. Shchekotikhin // *Bioorganic Chemistry*. – 2022. – V. 127. – 105925. DOI:10.1016/j.bioorg.2022.105925. (*Scopus, Web of Science*)

2. Singh M. Computational and biophysical characterization of heterocyclic derivatives of anthraquinone against human Aurora kinase A / M. Singh, Md.A. Haque, A.S. Tikhomirov, A.E. Shchekotikhin, U. Das, P. Kaur // *ACS Omega*. – 2022. – V. 7. – P. 39603–39618. DOI:10.1021/acsomega.2c00740. (*Scopus, Web of Science*)

3. Volodina Y.L. Thiophene-2-carboxamide derivatives of anthraquinone: A new potent antitumor chemotype / Y.L. Volodina, A.S. Tikhomirov, L.G. Dezhenkova, A.A. Ramonova, A.V. Kononova, D.V. Andreeva, D.N. Kaluzhny, D. Schols, M.M. Moisenovich, A.E. Shchekotikhin, A.A. Shtil // *Eur. J. Med. Chem.* – 2021. – V. 221. – 113521. DOI:10.1016/j.ejmech.2021.113521. (*Scopus, Web of Science*)

4. Singh M. Heteroarene-fused anthraquinone derivatives as potential modulators for human aurora kinase B / M. Singh, L. Malhotra, M.A. Haque, M. Kumar, A. Tikhomirov, V. Litvinova, A.M. Korolev, A.S. Ethayathulla, U. Das, A.E. Shchekotikhin, P. Kaur // *Biochimie*. – 2021. – V. 182. – P. 152–165. DOI:10.1016/j.biochi.2020.12.024. (*Scopus, Web of Science*)

5. Tikhomirov A.S. Amides of pyrrole- and thiophene-fused anthraquinone derivatives: A role of the heterocyclic core in antitumor properties / A.S. Tikhomirov, V.A. Litvinova, D.V. Andreeva, V.B. Tsvetkov, L.G. Dezhenkova, Y.L. Volodina, D.N. Kaluzhny, I.D. Treshalin, D. Schols, A.A. Ramonova, M.M. Moisenovich, A.A. Shtil, A.E. Shchekotikhin // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – V. 199. – 112294. DOI:10.1016/j.ejmech.2020.112294. (*Scopus, Web of Science*)

6. Litvinova V.A. A facile access to 2-substituted naphtho[2,3-g]quinoline-3-carboxylic acid esters via intramolecular cyclization and PyBOP-promoted functionalization / V.A. Litvinova, A.S. Tikhomirov, I.V. Ivanov, S.E. Solovieva, A.E. Shchekotikhin // *Tetrahedron*. – 2020. – V. 76. – 131418. DOI:10.3390/ph13050081. (*Scopus, Web of Science*)

7. Tikhomirov A.S. New antitumor anthra[2,3-b]furan-3-carboxamides: Synthesis and structure-activity relationship / A.S. Tikhomirov, C.-Y. Lin, Y.L. Volodina, L.G. Dezhenkova, V.V. Tatarskiy, D. Schols, A.A. Shtil, P. Kaur, P.J. Chueh, A.E. Shchekotikhin // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V. 148. – P. 128-139. DOI:10.1016/j.ejmech.2018.02.027. (*Scopus, Web of Science*)

8. Tikhomirov A.S. Tri-armed ligands of G-quadruplex on heteroarene-fused anthraquinone scaffolds: design, synthesis and pre-screening of biological properties / A.S. Tikhomirov, V.B. Tsvetkov, D.N. Kaluzhny, Y.L. Volodina, G.V. Zatonsky, D. Schols, A.E. Shchekotikhin // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V. 159. – P. 59–73. DOI:10.1016/j.ejmech.2018.09.054. (*Scopus, Web of Science*)

Science)

9. Miglietta J. RNA G-quadruplexes in Kirsten ras (KRAS) oncogene as targets for small molecules inhibiting translation / G. Miglietta, S. Cogoi, J. Marinello, G. Capranico, A.S. Tikhomirov, A. Shechekotikhin, L.E. Xodo // *J. Med. Chem.* – 2017. – V. 60. – P. 9448–9461. DOI:10.1021/acs.jmedchem.7b00622. (*Scopus, Web of Science*)

10. Tikhomirov A.S. 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 // A.S. Tikhomirov, A.E. Shechekotikhin, Y.H. Lee, Y.A. Chen, C.A. Yeh, V.V. Tatarskiy, L.G. Dezhenkova, V.A. Glazunova, J. Balzarini, A.A. Shtil, M.N. Preobrazhenskaya, P.J. Chueh. // *J. Med. Chem.* – 2015. – V. 58. – P. 9522–9534. DOI:10.1021/acs.jmedchem.5b00859. (*Scopus, Web of Science*)

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

**1. Отзыв официального оппонента, доктора химических наук, доцента Маслова Михаила Александровича, профессора кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии имени Н.А. Преображенского, директора Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет».**

Отзыв дает положительную оценку диссертационной работы и подчеркивает ее высокую фундаментальную и прикладную значимость. В нем отмечены актуальность проведенных исследований, необходимый уровень научной новизны, охарактеризован личный вклад автора, а также резюмировано, что объем диссертации, положения и выводы, соответствуют паспорту научной специальности 1.4.3. Органическая химия. Отзыв содержит следующие вопросы и замечания:

1. Одним из постулатов работы, является важность создания мишень-ориентированных противоопухолевых агентов, поэтому представлялось весьма актуальным в литературном обзоре выделить отдельный раздел с анализом выявленных клеточных мишеней и основных типов антрахинонов, воздействующих на них.

2. При изложении синтетической части работы автор использует постадийное изложение синтетических стадий, что затрудняет совокупное восприятие выбора общей синтетической схемы и несколько занижает ценность сделанных выводов.

3. Для восстановления нитрогруппы разных субстратов использовались различные восстановители (Fe+HCl, дитионит натрия, H<sub>2</sub>+Pd/C), однако причины различного выбора восстановителей в тексте диссертации практически не обсуждаются.

4. В неудавшейся попытке восстановительной циклизации на рисунке 2.63 при синтезе нафтоиндола 152 был использован триэтилфосфит. Не было ли попыток использования иных восстановителей?

5. Каким образом подтверждали образование соединения 120 и/или ему подобных в виде тригидрохлоридов?

6. При сравнении результатов МТТ-тестов для различных классов антрахинонов не приведена достоверность, что в некоторых случаях затрудняет восприятие массива биологических исследований. Например, утверждение, что нафтоиндольные производные 161-169, проявили большую цитотоксичность чем тиофены 201-209, требует дополнительного подтверждения с использованием методов статистики.

7. В работе проведено моделирование связывания гетероаренантрахинонов с ДНК, Р-гликопротеином, протеинкиназами Auroга А, Auroга В, означает ли, что данный класс соединений нацелен только на эти мишени, планируется ли поиск и изучение других клеточных мишеней для гетероаренантрахинонов?

8. Для определения кинетики накопления гетероаренантрахинонов в опухоли была построена на собственной флуоресценции соединений. Из рисунка 2.106 видно, что соединения 162 и 267 по-разному накапливаются в клетках K562. Насколько верно утверждение, что обоих соединений хорошее проникновение?

9. В эксперименте по определению АФК (рисунок 2.109) используются концентрации аренантрахинонов, которые в 2-4 раза превышает  $IC_{50}$ . Что при этом происходило с клеточными культурами?

10. Для определения противоопухолевой активности на моделях опухолей лабораторных животных были выбраны соединения лидеры 162 и 267. Каковы причины выбора соединения 267, при условии невыдающихся значений  $IC_{50}$  и индекса резистентности 2 (в таблице 2.12 почему-то указано соединение 76). Для соединения 162 значения RI «прыгают» по тексту диссертации от 26 до 125, что затрудняет восприятие результатов.

11. В экспериментальной части не указаны: прибор для определения температуры плавления, не описана подготовка растворителей и их производитель, размерность силикагеля для колоночной хроматографии.

12. В тексте диссертации присутствуют опечатки, орфографические ошибки, ошибки в нумерации соединений в синтетических схемах и неудачные выражения, например,

- на стр. 8, 18 «перспективные» или «улучшенные», или «еще более перспективные» противоопухолевые свойства – требуют конкретизации;

- на стр. 16 не понятно о каком виде активности идет речь;

- на стр. 22-23 «антипролиферативное действие, которого составляло  $IC_{50}$ », «цитотоксическая активность»;

- в списке литератур ссылка 10 и 27 «зادвоилась», ссылка 56 дана не на патент, а на статью (патент ссылка 57);

- рисунок 1.24, а также стр. 75, 93 – неправильно указаны номера соединений;

- стр. 96 «в виде гидробромидов», на самом деле «гидрохлориды»;

- стр. 98, 99 по тексту идут ссылки на несуществующий рисунок 2.41Д;

- в синтетических схемах получения различных карбоксамидов в виде мезилатов (например, рисунок 2.85) указана только одна молекула MsOH, хотя необходимо  $n^*MsOH$ , например, для соединения 222.

Рецензент отмечает, что перечисленные замечания и вопросы, носящие редакторский и/или дискуссионный характер, не снижают общее высокое впечатление о представленной диссертации и ее научной ценности. Диссертационная работа соответствует установленным требованиям, а ее автор, Тихомиров А.С., заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

**2. Отзыв официального оппонента, доктора химических наук, доцента, профессора РАН Негребецкого Вадима Витальевича, заведующего кафедрой химии, директора Института фармации и медицинской химии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова».**

В отзыве указано, что в диссертационной работе Тихомирова А.С. обоснована актуальность выбранной темы исследования, раскрыта научная новизна, теоретическая и практическая значимость, а сформулированные цель и задачи исследования были достигнуты в полном объеме. Отзыв положительный, перечислены следующие вопросы и замечания:

1. При синтезе лигандов G-квадруплексов, содержащих три боковые цепи, не удастся ли совместить стадии амидирования и замещения 4,11-метоксигрупп в одну, используя на стадии синтеза амида избыток диаминоалкана?

2. Почему соединения **88, 91, 94, 95** получены в виде гидрохлоридов, в то время как преобладающее большинство 4,11-дигидроксипроизводных амидов гетероаренантрахинон-карбоновых кислот было выделено и исследовалось в виде метансульфонатов? Оценивалось ли влияние солевой формы на противоопухолевые свойства одних и тех же соединений?

3. Вывод о том, что «разработанная методика синтеза гетероаренантрахинонов позволяет получить широкий ряд ...» следовало бы дополнить указанием особенностей и достоинств этой методики, отличающей ее от известных.

4. Известно, что в подавляющем большинстве случаев, оптические изомеры проявляют различную биологическую активность. В частности, упоминаемый в работе (*S*)-энантиомер

биоизостерного антрафурана в 2-4 раза более активен по сравнению с (*R*)-энантиомером. Имеется ли у диссертанта объяснение того факта, что (*R*)- и (*S*)-энантиомеры в парах некоторых индол- и тиофен- конденсированных производных проявили сходную биологическую активность?

5. Думается излишне было нумеровать единственное Приложение к диссертации.

6. Список сокращений, исключительно по мнению оппонента, органичнее смотрелся бы в начале диссертации.

7. На стр. 328 представлены Выводы, которые потерялись в содержании.

В отзыве указано, что перечисленные замечания не снижают актуальности, новизны и практической значимости представленной диссертации и носят дискуссионный характер. Диссертационная работа соответствует установленным требованиям, а ее автор, Тихомиров А.С., заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

**3. Отзыв официального оппонента, доктора химических наук, профессора Осянина Виталия Александровича, профессора кафедры органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный технический университет».**

Отзыв положительно характеризует диссертационную работу, отмечается актуальность исследования, высокий уровень научной новизны, теоретическая и практическая значимости полученных результатов. Отзыв положительный, к работе имеются следующие вопросы и замечания:

1. Не проводились ли попытки *бис*-аннелирования с участием 2,3-дигалогенхинизаринов **1,2** с 2 эквивалентами малонового эфира?

2. Для протекания декарбоксилирования соединений **3,4** в серной кислоте (с. 71) в субстрат необходимо ввести дополнительный атом кислорода. Что является его источником? По какому механизму протекает декарбоксилирование?

3. Обычно эфиры  $\beta$ -альдегидокислот неустойчивы из-за их легкой тримеризации. Насколько стабильны эфиры **11,12**?

4. Поскольку диборан обычно легко восстанавливает карбоновые кислоты до спиртов, не затрагивая ряд других функциональных групп, не проводились ли попытки восстановления карбоновой кислоты **34** в спирт **40** таким способом?

5. По какому механизму протекает декарбэтоксилирование эфира **42** в 3-незамещенное производное фурана под действием серной кислоты (с. 86)?

6. Чем объясняется существенное различие в выходах соединений **94** и **95**, которые являются энантиомерами (с. 96)?

К замечаниям следует отнести:

1. 1,3-Дигидроксиантрахинон ошибочно назван ализарином (с. 18). На рис. 1.12 в структуре соединения **56** радикал R 1-пирролидинил (не пирролидин). На рис. 1.13 в структуре соединения **59** присутствует фрагмент пиразола, а по тексту (с. 34) речь идет о производном имидазола. На рис. 1.15 отсутствуют производные 1,5-диаминоантрахинона. На рис. 1.35 в структуре соединения **149** валентность ванадия равна 7, в структурах солей **150a,b**, **151** не приведены анионы. Присутствуют ошибки в структурах радикалов R<sup>2</sup> для соединений **99** и **108** (с. 97). Соединение **252** на рис. 2.93 по тексту идет под номером **251** (с. 139). Присутствуют ошибки в нумерации соединений на с. 144 и рис. 2.98. На рис. 2.99 (с. 145) вместо тиосульфата натрия должен быть дитионит натрия. Два подраздела в обсуждении результатов (с. 82 и 103) идут под одним и тем же номером.

2. В тексте работы присутствуют неудачные фразы: "заместитель на основе производных карбоновой кислоты" (с. 8); "аминометилирование Манниха" (с. 22); "производные хинизарина, содержащие четвертичные аммониевые и фосфониевые соли" (с. 25); "в среде кислорода воздуха" (с. 138); "N-гетероциклметильный фрагмент" (с. 34); "лидерное соединение" (с. 37) и некоторые другие.

3. Следовало бы разграничить рисунки и схемы и ввести отдельную нумерацию для них.

4. В русскоязычной литературе превращение *o*-нитростиролов в индолы под действием соединений трехвалентного фосфора обычно называют синтезом индолов по Кадогану.

5. К сожалению, для многих соединений отсутствуют данные спектроскопии ЯМР <sup>13</sup>C. В то же время для тех продуктов, в структуре которых присутствует небольшое число атомов водорода, зачастую проявляющихся в виде мультиплетных сигналов, спектры ЯМР <sup>13</sup>C были бы весьма информативны для подтверждения строения.

Рецензент отмечает, что замечания нисколько не снижают общего благоприятного впечатления о работе и не носят принципиального характера. Диссертационное исследование полностью соответствует установленным требованиям, а Тихомиров А.С. заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

**4. Отзыв ведущей организации - Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского» Российской академии наук. Отзыв подготовил заведующий лабораторией карбоциклических соединений №10 доктор химических наук Баранин Сергей Викторович. Диссертационная работа Тихомирова А.С. обсуждена и одобрена на заседании расширенного семинара лаборатории карбоциклических соединений №10 (протокол №1 от 14.08.2024 г.).**

В отзыве отмечается новизна, объем проделанных исследований и полученных результатов. Обоснованность и достоверность результатов не вызывает сомнений. Выводы четко сформулированы и полностью отражают суть работы. Отзыв положительный, имеются следующие замечания:

1. Реакция кросс-сочетания 2-бром-3-гидрокси-4,11-диметоксиантрахинона 25 с алкинами приводит к формированию антрафуранов. Для аналогичного метода синтеза нафтоиндолов в реакции использовались 2-амино-3-галоген-1,4-диметоксиантрахиноны 148, 149, однако при их обработке фенилацетиленом происходила только реакция Соногаширы, а при действии этил пропиолатом протекало две стадии – алкинилирования и гетероциклизации. С учетом низкого выхода продукта гетероциклизации 152 был ли обнаружен продукт только алкинилирования, и какие можно предположить причины такого низкого выхода соединения 152? Также неясно, почему синтез антрафуранов происходит в одну синтетическую стадию, а для получения нафтоиндолов необходимо две стадии.

2. Чем объясняется более высокий выход (+14%) этил 2-метил-4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксилата (17) по сравнению с гетероциклизацией из 2,3-дибромхинизарина, который отмечен в тексте?

3. Объясняется ли как-то выбор конденсирующего агента RuVOP для синтеза различных амидов?

4. Если учесть, что введение циклического диамина в карбоксамидный фрагмент гетероциклического ядра гетероаренантрахинонов, а также линейных диаминов в положения 4 и 11 способствуют росту антипролиферативной активности, не предпринимались ли попытки получения и изучения подобных структур?

5. Возможно ли было провести восстановление кислоты 34 до альдегида 41 без получения промежуточного хлорангидрида?

В отзыве отмечено, что к диссертационной работе Тихомирова А.С. не имеется принципиальных замечаний, относящихся к ее научной и методологической составляющим. Перечисленные комментарии и вопросы носят дискуссионный характер. Диссертационная работа полностью соответствует установленным требованиям, а Тихомиров А.С. заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

**5. Отзыв доктора химических наук Аксеновой Инны Валерьевны, профессора кафедры органической химии химического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет».**

В отзыве указано, что диссертация производит хорошее впечатление, задачи обладают необходимой новизной и актуальностью, а выводы полностью отражают суть исследования. Имеется несколько вопросов и незначительных замечаний:

1. В тексте не указано, откуда были взяты некоторые исходные соединения сложной структуры, используемые для дальнейших модификаций, например, соединения 42, 153, 189 и др.

2. Амиды гетероаренантрахинон-карбоновых кислот были получены в виде солей (метансульфонаты или гидрохлориды). В то же время не указано, 4,11-диаминопроизводные гетероаренантрахинонов (например, соединения 96-110, 120, 121 и т.д.) также были выделены в виде солей или использовались в форме свободного основания?

Отмечено, что представленные замечания не снижают научной значимости исследования, не влияют на достоверность полученных результатов и выводов работы. Диссертационная работа соответствует установленным требованиям, а ее автор, Тихомиров А.С., заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

**6. Отзыв доктора химических наук, доцента Бермешева Максима Владимировича, заместителя директора по науке федерального государственного бюджетного учреждения науки Ордена Трудового Красного Знамени «Институт нефтехимического синтеза имени А.В. Топчиева» Российской академии наук.**

В отзыве отмечается вклад диссертационной работы в создании новых подходов к синтезу и систематическому изучению противоопухолевых полифункциональных соединений, направленные на снижение смертности от социально-значимых заболеваний. Отзыв положительный, имеются два незначительных замечания:

1. В автореферате, к сожалению, не комментируются чистота образцов соединений, для которых была исследована противоопухолевая активность;

2. В синтезе ряда соединений были использованы диамины (или их производные) с различной длиной мостика между амино-группами (например, две, пять или шесть метиленовых групп, рисунки в автореферате №№24-26). Чем был обусловлен выбор спейсера различного размера?

Принципиальных недостатков в оформлении автореферата не найдено. Диссертационная работа соответствует установленным требованиям, а ее автор, Тихомиров А.С., заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

**7. Отзыв доктора химических наук Зубкова Федора Ивановича, доцента кафедры органической химии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».**

В отзыве отмечается, что диссертационная работа по достоверности, научной новизне и значимости полученных результатов, а также публикационным показателям, соответствует требованиям, предъявляемым для защиты докторских диссертаций. Имеется ряд вопросов:

1. В авторефератах по специальности 1.4.3. Органическая химия, при написании схем химических реакций, принято приводить больше информации об условиях их проведения. Например, на рисунке 28 при N-метилировании соединения 128 целесообразно привести температуру и время реакции, чтобы показать отличия от реакции метилирования соединения 129 на рисунке 29. На рисунке 36 при превращении соединения 158 в 152 привести количество ТВАФ; на рисунке 41 и 8 – указать температуру и др.

2. На стр. 11, рис. 9, требуется пояснение, для чего проводился гидролиз двух различных эфиров, если оба превращения приводят к одному и тому же продукту.

3. При обсуждении противоопухолевых свойств синтезированных автором молекул необходимо приводить сравнение их активности с препаратами, использующимися в медицинской практике. Лучше всего – в табличном виде. В автореферате не везде приводится сравнение даже с ранее разработанным в ФГБНУ «НИИНА» соединением-аналогом ЛХТА-2034. В этой связи остается за скобками главный итог работы. Были ли в диссертации

получены вещества, превосходящие по своим цитотоксическим свойствам имеющиеся лекарственные средства?

В отзыве указывается, что автор диссертационной работы, Тихомиров А.С., заслуживает присуждения ему ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

**8. Отзыв доктора химических наук, член-корреспондента РАН Смирнова Ивана Витальевича, главного научного сотрудника, заместителя директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственный Научный Центр Российской Федерации «Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук.**

В отзыве отмечается, что работа выполнена на высоком экспериментальном уровне, а также обладает необходимой новизной, научной и практической значимостью. Замечаний, касающихся сути исследования, достоверности полученных результатов или выводов не имеется. Диссертационная работа соответствует установленным требованиям, а ее автор, Тихомиров А.С., заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

**9. Отзыв доктора физико-математических наук, профессора РАН Хреновой Марии Григорьевны, профессора кафедры физической химии химического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».**

В отзыве приведена краткая характеристика диссертационного исследования, ее научная новизна и значимость, а также положительно охарактеризованы основные научные результаты. В отзыве приведены следующие замечания:

1. При превращении соединения 158 в индол 152 не указано количество эквивалентов реагента ТВАФ и условия, хотя эта информация представляется ценной в контексте изучения особенностей циклизации.

2. В работе использованы два основных метода превращения производных кислот гетероаренантрахинонов в амиды – через генерацию хлорангидрида и с использованием реагента пептидного синтеза РvBOP, однако в автореферате не приводится объяснение, почему в тех или иных случаях выбирался конкретный способ.

Перечисленные вопросы относятся к оформлению автореферата и не влияют на достоверность результатов и выводов диссертационной работы. Диссертационная работа соответствует установленным требованиям, а ее автор, Тихомиров А.С., заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

**10. Отзыв доктора медицинских наук Покровского Вадима Сергеевича, заведующего лабораторией биохимических основ фармакологии и опухолевых моделей Научно-исследовательского института экспериментальной диагностики и терапии опухолей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.**

Отзыв положительно характеризует диссертационное исследование, подчеркивает его актуальность и значимость. При ознакомлении с авторефератом диссертации не возникает принципиальных замечаний, касающихся научной составляющей, достоверности полученных результатов или выводов. Отмечаются лишь некоторые аспекты по оформлению биологической части автореферата:

1. В обсуждении SAR не всегда написано достаточно ясно, по отношению к какому соединению (ЛХТА-2034 или другое) приводится сравнение.

2. Не приводится информации о сравнении свойств новых соединений с референсными препаратами, прежде всего, доксорубицином.

Отмечено, что диссертационная работа соответствует установленным требованиям, а ее автор, Тихомиров А.С., заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук



по специальности 1.4.3. Органическая химия.

**11. Отзыв доктора химических наук Львова Андрея Геннадьевича, заведующего лабораторией фотоактивных соединений федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр «Иркутский институт химии имени А.Е. Фаворского» Сибирского отделения Российской академии наук.**

В отзыве указано, что диссертантом развито многообещающее научное направление, связанное с разработкой методологии направленного синтеза гетероциклических производных антрахинона для поиска веществ с заданными свойствами. По уровню научной новизны, задачам и выводам работа полностью соответствует всем требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям. Отзыв положительный, имеются следующие вопросы и замечания:

1. Как контролировалась оптическая чистота производных гетероаренантрахинонов с остатками хирального аминопирролидина (соединения 67, 68, 76 и т.д.)?

2. Стр. 1: Каким образом результат по замене трет-бутильной группы на метильную послужил отправной точкой для разработки получения эфиров 2-незамещенного антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты?

3. Рисунок 13: непонятно происхождение соединения 42, которое уже содержит атомы хлора в положениях 4 и 11.

4. Рисунок 3. Соединение 3, которое является полупродуктом в синтезе ряда целевых соединений, также является гетероаренанированным производным антрахинона. Изучалась ли его биологическая активность?

5. Отсутствуют данные рентгеноструктурного анализа для ключевых продуктов.

Рецензент отмечает, что диссертационная работа соответствует установленным требованиям, а ее автор, Тихомиров А.С., заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации основан на их высоком профессионализме и уровне экспертизы в области органического синтеза, химии гетероциклических соединений, а также медицинской химии. Официальные оппоненты являются признанными учеными в научной области, к которой относится тематика диссертационного исследования Тихомирова А.С., что подтверждается значительным числом публикаций их научных трудов в ведущих российских и зарубежных журналах.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований, **разработана** методология синтеза полифункциональных производных гетероаренантрахинонов для получения веществ с перспективными противоопухолевыми свойствами. **Реализованы** оригинальные способы аннелирования пиррольного и фуранового ядра к антрахинону, основанные на реакциях Pd(0)-катализируемого кросс-сочетания/гетероциклизации и викариозного нуклеофильного замещения атома водорода в антрахиноне, применимые для получения широкого ряда производных антра[2,3-*b*]фурана и нафто[2,3-*f*]индола, включая производные карбоновых кислот. **Предложены** эффективные пути модификации карбоксильной группы в зависимости от ее положения в гетероциклическом ядре открывают возможности для целенаправленного эффективного синтеза функциональных производных карбоновых кислот. **Представлены** методы трансформации заместителей в *peri*-положениях хинонового ядра производных карбоновых кислот гетероаренантрахинонов, включая реакции дезалкилирования алкокси- и алкиламиногрупп, позволили синтезировать ряд новых производных гетероаренантрахинонов и расширить данные о взаимосвязи структура-активность. **Получена** библиотека гетероаренантрахинонов, содержащих замещенную карбоксамидную и другие функциональные группы в различных положениях гетероциклического ядра, а также заместители в *peri*-положениях хинонового ядра, обладающих высокой антипролиферативной активностью в отношении опухолевых клеток. **Выявлена** зависимость

противоопухолевых свойств от строения гетероцикла, карбоксамидной группы и заместителей в *peri*-положениях; структура гетероциклического ядра и циклического диамина в составе карбоксамидной группы гетероаренантрахинонов наиболее критичны для преодоления Pgp-опосредованной резистентности опухолевых клеток.

**Теоретическая значимость** работы обоснована разработкой новых методов аннелирования различных гетероциклов к антрахинону, которые могут быть использованы для препаративной наработки полифункциональных гетероаренантрахинонов. Найдены эффективные пути трансформации заместителей и функциональных групп в гетероциклическом ядре и в фрагменте антрахинона для функционально-ориентированного дизайна и синтеза соединений с заданным строением. Получен ряд новых высокоактивных соединений, подавляющих рост опухолевых клеток, в том числе с активированными механизмами устойчивости к химиотерапевтическим препаратам. Применение компьютерного дизайна в сочетании с методами синтетической химии привело к разработке селективных лигандов G4 на основе гетероаренантрахинонов. Открытие способности соединений одновременно воздействовать на несколько перспективных мишеней противоопухолевой терапии способствует дальнейшей оптимизации структуры и разработке новых мультитаргетных лекарственных препаратов. **Значение полученных соискателем результатов исследования для практики** подтверждается выявлением соединений-кандидатов, показавших достоверное противоопухолевое действие *in vivo*, перспективных для углубленного доклинического изучения.

Научные положения, результаты и выводы по диссертационной работе признаны обоснованными и не противоречат устоявшимся закономерностям органической химии. На основании выполненных автором исследований представлена комплексная методология синтеза полифункциональных производных гетероаренантрахинонов, благодаря чему был получен ряд веществ, обладающих перспективными противоопухолевыми свойствами. Указанные результаты можно квалифицировать как значимое научное достижение.

Личный вклад соискателя состоит в том, что им сформулирована цель и задачи исследования, обобщены результаты и представлены выводы диссертационной работы. Автор непосредственно участвовал в планировании и проведении синтезов новых соединений, установлении их строения, интерпретации и описании полученных результатов биологических исследований. Результаты, выводы и экспериментальные методики, использованные при подготовке научных статей, патентов и тезисов докладов на научных конференциях, получены автором лично или при его участии.

Диссертационная работа на тему «Синтез и свойства противоопухолевых полифункциональных производных гетероаренантрахинонов» представляет собой завершённое научное исследование, выполненное в соответствии с п. 1. «Выделение и очистка новых соединений» и п. 7. «Выявление закономерностей типа “структура – свойство”», паспорта специальности 1.4.3. Органическая химия. Представленные в работе данные позволяют сделать вывод о том, что диссертационная работа «Синтез и свойства противоопухолевых полифункциональных производных гетероаренантрахинонов» является завершённой научно-квалификационной работой и соответствует всем требованиям п. 2 «Положения о порядке присуждения ученых степеней в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», утвержденного приказом и.о. ректора РХТУ им. Д.И. Менделеева №103ОД от 14.09.2023 г. (с последующими редакциями).

На заседании диссертационного совета РХТУ.1.4.01 27 сентября 2024 года принято решение о присуждении ученой степени доктора химических наук Тихомирову Александру Сергеевичу.

Присутствовало на заседании 9 членов диссертационного совета, в том числе 8 докторов наук по научной специальности, отрасли науки рассматриваемой диссертации 1.4.3. Органическая химия.

При проведении голосования члены диссертационного совета по вопросу присуждения ученой степени проголосовали.

Результаты тайного голосования:

«за» - 9,

«против» - нет,

«воздержались» - нет.

**Итоги голосования:**

«за» - 9,

«против» - нет,

«воздержались» - нет.

Председатель  
диссертационного совета

д.х.н., проф. Травень В.Ф.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

к.х.н. Чепцов Д.А.

«27» сентября 2024 г.

