

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу  
Тихомирова Александра Сергеевича «Синтез и свойства противоопухолевых  
полифункциональных производных гетероаренантрахинонов»,  
представленную на соискание ученой степени доктора химических наук  
по специальности 1.4.3. Органическая химия

Антрахинон является уникальной молекулярной платформой для создания химиотерапевтических препаратов. И хотя первые представители антрациклиновых антибиотиков с противораковой активностью были открыты уже более 50 лет назад, пристальное внимание к данному классу соединений не перестает ослабевать. Во многом это связано со способностью антрахинонов воздействовать на жизненно важные мишени в опухолевых клетках и возможностью обходить механизмы множественной лекарственной устойчивости. Несмотря на то, что в настоящее время продолжается активное выделение из природных объектов антрахинонов с противоопухолевым действием, все же основным вектором исследований является химическая модификация родоначальных структур с целью усиления и модификации их активности. При этом химический синтез остается наиболее продуктивным методом создания лекарственных препаратов, содержащих в своей структуре антрахиноновый фрагмент, несмотря на широкое использование и методов компьютерного моделирования. Таким образом, **актуальность** тематики исследования несомненна сразу как минимум в двух аспектах: как для решения прикладных задач, связанных с созданием новых противораковых препаратов, так и для обогащения методологии и возможностей тонкого органического синтеза.

По своей структуре диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к работам подобного рода. Она содержит введение, три главы (обзор литературы, обсуждение собственных результатов, экспериментальная часть), заключение, список сокращений и список литературы, а также приложение. Диссертационное исследование, изложенное на 380 стр., включает 154 рисунка и 12 таблиц. Список литературы содержит 362 наименования.

Во введении приводится обоснование актуальности темы, сформулированы цели и задачи исследования, отражена научная новизна и практическая значимость работы, личный вклад, а также определены



основные положения, выносимые на защиту. Кроме того, приведен список конференций различного уровня, на которых были представлены основные результаты рецензируемой работы.

В первой главе диссертационного исследования проводится систематизация данных по противоопухолевой активности производных антрахинона за последние 20 лет. Особое внимание уделяется выявлению новых химических классов среди подобных структур, идентификации возможных фармакофорных групп и оценки влияния отдельных элементов структуры на активность. Кроме того, перечисляются недавно выявленные внутриклеточные мишени противоопухолевых антрахинонов. Поскольку существенная часть работы посвящена изучению антипролиферативной активности полученных соединений, а сами методы синтеза и химической модификации антрахинонов ранее уже были подробно описаны в литературе, представленная тематика обзора представляется оправданной. Обзор написан ёмко и лаконично и дает четкое представление о современном состоянии исследований по тематике проекта.

Во второй главе рассматриваются методы получения антрахинонов, конденсированных с фурановым, пиррольным, тиофеновым и пиридиновым циклами, и различные пути модификации полученных гетероаренантрахинонов. На основе 2,3-дигалогенхинизаринов разработан способ получения ангулярных антра[1,2-*b*]фуран-6,11-дионов, из которых через стадии образования эфиров (хинизарин-2-ил)уксусной кислот, O,O-диметильных производных и формилирования получены замещенные β-альдегидоэфиры, используемые далее для синтеза эфиров антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты. Через конденсацию 2,3-дибромхинизаринов с β-кетозэфирами предложен подход к линейным антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксилатам. Продукты аналогичного строения, но содержащие сложноэфирную группу во втором положении, были синтезированы из соответствующих салициловых альдегидов. Также был разработан подход к линейным 2-замещенным антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионом через реакцию Соногаширы. При этом весьма интересным является предложенный способ нуклеофильного замещения галогена на гидроксильную группу под действием аниона оксима бензальдегида. В следующем подразделе описаны некоторые химические свойства производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов, а именно: гидролиз эфиров до кислот, деметилирование, восстановление до спиртов и др. Очень необычным является разработанный метод



окислительного дезалкилирования ди(бутиламино)гетероарилатрацендионов до аминоантрахинонов. Предложен вероятный механизм данного превращения. Полученные карбоновые кислоты далее были использованы для синтеза антра[2,3-*b*]фуранкарбоксамидов. Наконец, был разработан метод гуанидирования аминопроводных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов.

В следующем подразделе описан способ получения эфиров нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоновых кислот через конденсацию нитрохинизарина с  $\beta$ -кетозэфирами и восстановительную гетероциклизацию, а также исследован их гидролиз и метилирование. 2-Амино-3-галоген-1,4-диметоксиантрахиноны через стадию кросс-сочетания с терминальными алкинами превращены в 2-замещенные нафто[2,3-*f*]индолы. Полученные соединения далее также были превращены в амиды, которые подвергали последующему аминированию и гуанидированию.

В разделе 2.3 описан подход к синтезу амидов антра[2,3-*b*]тиофен-2- и -3-карбоновых кислот, а также 11 потенциальных лигандов G-квадруплексов нуклеиновых кислот для изучения противоопухолевых свойств. Раздел 2.4 посвящен синтезу производных нафто[2,3-*g*]хинолин-6,11-дионов. В заключительной части обсуждения результатов рассматриваются биологические свойства гетероциклических производных антрахинона.

В третьей главе «Экспериментальная часть» приведены подробные методики синтеза и физико-химические характеристики полученных веществ. Диссертация завершается «Заключением», в котором выполнено обобщение полученных результатов в виде обоснованных выводов, на основании представленных экспериментальных данных.

В целом, диссертация А. С. Тихомирова является комплексным исследованием, содержащим ценные обобщения по стратегии синтеза и функционализации гетероаренантрахинонов, а также их антипролиферативной активности. Разработанные методологические подходы, несомненно, могут найти применение при синтезе новых производных антрахинона. Работа отличается высокой степенью новизны и оригинальности, а также точностью формулировок и обоснованным объяснением основных наблюдаемых химических закономерностей протекания исследованных реакций.

Основные цели, поставленные перед соискателем ученой степени, успешно достигнуты, а сформулированные в стартовых разделах рукописи задачи решены. Работа выполнена на высоком научном уровне,



базирующимся на применении широкого спектра физико-химических методов анализа, в том числе данные 1D и 2D ЯМР  $^1\text{H}$ ( $^{13}\text{C}$ ) и ИК спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения. Эксперимент описан в объеме достаточном для воспроизведения грамотным синтетиком. Вероятность плагиата в описании экспериментальных данных и их интерпретации полностью исключена. Научные положения диссертации подтверждается многочисленными примерами синтеза соединений заданного строения. Структура всех вновь полученных соединений может считаться надежно доказанной. В связи с этим, полученные результаты представляются достоверными.

К основным достижениям диссертации можно отнести:

- разработку подходов к синтезу гетероаренантрахинонов, содержащих сложноэфирную группу в гетероциклическом ядре;
- оптимизацию путей химической модификации заместителей в гетероциклическом фрагменте с получением производных карбоновых кислот;
- разработку методов трансформации заместителей и функциональных групп в *пери*-положениях хинонового ядра производных карбоновых кислот гетероаренантрахинонов;
- мишень-ориентированный синтез библиотеки карбоксамидов гетероаренантрахинонов, содержащих фармакофорные группы в гетероциклическом ядре и *пери*-положениях хинонового ядра, для получения потенциальных противоопухолевых веществ.

**Научная новизна** работы отражена в системном подходе к синтезу производных антра[2,3-*b*]фурана, антра[2,3-*b*]тиофена и нафто[2,3-*f*]индола, содержащих сложноэфирную группу в положениях 2 или 3 гетероцикла, эфиров нафто[2,3-*g*]хинолин-3- и нафто[2,3-*g*]хромен-3-карбоновых кислот, а также азотсодержащих производных на их основе.

**Теоретическая и практическая значимость** полученных результатов подтверждается возможностью экстраполяции разработанных методов на другие гетероаренантрахиноны. Предложен важный в практическом отношении метод дезалкилирования *N*-алкил-замещенных аминоантрахинонов. Получен ряд новых высокоактивных соединений, подавляющих рост опухолевых клеток, в том числе с активированными механизмами устойчивости к химиотерапевтическим препаратам. Разработаны селективные лиганды G4 на основе гетероаренантрахинонов.



Полученные в работе результаты без сомнения могут быть полезны широкому кругу исследователей, а также специалистов, занятых разработкой и масштабированием рациональных технологических процессов производства органических соединений.

При прочтении работы возникли следующие **вопросы**:

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 декарбоксилирование 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*-нитростирола в индолы под действием соединений трехвалентного фосфора обычно называют синтезом индолов по Кадогану.

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

Отмеченные замечания несколько не снижают общего благоприятного впечатления о работе и не носят принципиального характера. Полученные результаты опубликованы в научных журналах, рекомендованных ВАК (23 статьи, индексируемые в базах данных WoS, Scopus, причем более половины статей в высокорейтинговых журналах 1-ого квартиля) и прошли широкую апробацию на международных и всероссийских конференциях. Кроме того, получено 4 патента РФ. Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Материал опубликованных автором работ и содержание рукописи диссертации соответствуют друг другу.


Диссертация Тихомирова А. С. представляет собой законченную научно-исследовательскую работу на актуальную тему синтеза производных гетероаренантрахинонов, проявляющих противоопухолевую активность. Научные результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение для развития органического синтеза, медицинской химии и химии гетероциклических соединений. Объем диссертации, ее содержание, экспериментальный и теоретический уровень, содержащиеся в ней обобщения и выводы, соответствуют по паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия, а также всем требованиям к докторским диссертациям, изложенным в 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), а ее автор, Тихомиров Александр Сергеевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

профессор кафедры органической химии  
ФГБОУ ВО «Самарский государственный  
технический университет», профессор, доктор  
химических наук, специальность 02.00.03  
"Органическая химия", тел. 8(846)3322122,  
e-mail: vosyanin@mail.ru

 Осянин Виталий Александрович

06 сентября 2024 г.

Подпись профессора кафедры органической химии В. А. Осянина заверяю.  
Ученый секретарь федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования «Самарский  
государственный технический университет» (СамГТУ), 443100, РФ, Самара,  
ул. Молодогвардейская 244  
д.т.н.

 Малиновская Ю.А.

Я, Осянин Виталий Александрович, даю свое согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета РХТУ.1.4.01, и их дальнейшую обработку.