

06.09.2024  
~ 12104 - 596/2171-01



**«УТВЕРЖДАЮ»**

Директор Федерального государственного  
бюджетного учреждения науки

ой химии

кого

и наук

рентьев А.О.

*А.О. Рентьев* «06» сентября 2024 г.

## **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

**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**

**Актуальность диссертационной работы.** Функционально-ориентированное получение органических веществ с ценными практическими свойствами всегда основывается на решении первостепенной задачи разработки методологии синтеза и изучения химических свойств данного класса соединений. Известно, что полифункциональные производные гетероаренантрахинонов характеризуются рядом преимуществ перед имеющимися противоопухолевыми препаратами на основе антрахинонов (например, доксорубин), что делает их изучение обоснованным и актуальным. Несмотря на наличие отдельных сведений о свойствах гетероаренантрахинонов, потенциал этого класса поликонденсированных соединений едва ли можно назвать раскрытым. В рамках данной диссертационной работы Тихомировым А.С. была поставлена цель – развитие методологии синтеза и модификации полифункциональных производных гетероаренантрахинонов для проведения анализа противоопухолевых свойств в зависимости от структуры гетероаренантрахинонов и создания оригинальных прототипов современных химиотерапевтических препаратов.

**Структура и содержание диссертации.** Диссертационная работа Тихомирова А.С. написана традиционным образом и состоит из шести основных разделов: введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и

списка литературы. Диссертация изложена на 380 страницах и включает 154 рисунка, 12 таблиц, 1 приложение и список цитируемой литературы, содержащий 362 источника.

**Во введении** представлена актуальность и новизна темы исследования, проанализирована степень разработанности выбранного научного направления, сформулированы цели и задачи исследования.

Глава **обзор литературы** посвящена рассмотрению структурного разнообразия производных антрахинона, обладающих противоопухолевыми свойствами. Список источников преимущественно состоит из статей и патентов, опубликованных с 2010 года. Основной целью обзора автор ставил анализ особенностей строения заместителей в соединениях антрахинонового ядра, обуславливающих противоопухолевую активность. Тихомиров А.С. рационально обосновывает причину выбора тематики обзора, посвященного закономерностям структура-активность, а не традиционному для химиков рассмотрению методов синтеза, отсутствием значимого числа новых публикаций и наличием альтернативных обзоров по теме исследований. Материал этой главы изложен структурированно, ориентируясь на основные хемотипы производных антрахинона. Важно отметить, что данный раздел представляет собой не только перечисление имеющихся структур, а характеризуется высокой степенью критичной оценки и анализа тенденций в исследованиях этого класса биологически активных веществ. Обзор завершается комплексным обобщением имеющихся трендов и выводами о наиболее перспективных направлениях дальнейшего развития тематики.

**Обсуждение результатов** состоит из двух основных частей, первая из которых относится к синтезу полифункциональных производных гетероаренантрахинонов, а во второй представлены результаты тестирования биологической активности. При обсуждении химической части исследований, автор подробно обосновывает выбор тех или иных синтетических путей, реагентов, условий. Для наиболее важных и специфических реакций приводятся механизмы, подкрепленные собственными экспериментальными данными или сведениями из литературных источников. Для доказательства приписанной структуры соединений автор приводит копии и обсуждает ключевые особенности спектров ЯМР и масс-спектров, подтверждающих их строение. Несмотря на то, что работа была нацелена на анализ противоопухолевых свойств, автор также уделил внимание описанию изменений в электронных спектрах поглощения соединений и анализу зависимостей в положении полос поглощения от строения заместителей и гетероциклического ядра. Это часть исследования не менее интересна, поскольку производные антрахинона традиционно представляют интерес для химии красителей.



В биологической части главы обсуждаются результаты тестирования антипролиферативных свойств веществ и подробно анализируется изменение активности при поэтапной модификации структуры гетероаренантрахинонов. Такой подход действительно позволил детально оценить влияние отдельных заместителей и функциональных групп на противоопухолевые свойства целых классов гетероциклических антрахинонов. В завершении этого раздела приводится описание действия наиболее активных производных на различные клеточные мишени, возможные и экспериментально подтвержденные причины преодоления множественной лекарственной устойчивости, а также сведения о противоопухолевой активности и токсичности соединений-лидеров.

В экспериментальной части диссертационной работы подробно описаны методики синтеза всех соединений, полученных в результате проведения исследований. Полнота и детализация процедур позволяет высказаться об их достоверности и возможности воспроизведения. Наличие в этой главе структурных формул синтезируемых веществ помимо их химического названия существенно упрощает анализ, например, ЯМР и масс-спектров. Кроме методик синтеза в этой главе представлена основная информация об экспериментах по изучению антипролиферативной активности, тестированию действия соединений на клеточные мишени, а также проведению молекулярного докинга.

**Выводы**, сделанные диссертантом, обоснованы, соответствуют заявленной цели и задачам. Они обобщают результаты по разработке методологии синтеза и модификации полифункциональных производных гетероаренантрахинонов, а также найденные закономерности в проявляемых противоопухолевых свойствах синтезированных соединений.

**Научная и практическая значимость результатов** заключается в формировании методологии для синтеза и модификации широкого спектра производных гетероарен-конденсированных антрахинонов, содержащих сразу несколько заместителей и функциональных групп. Разработанные способы аннелирования дают возможность синтеза и изучения свойств труднодоступных соединений, а некоторые из них позволяют эффективно проводить препаративную наработку целевых структур. Методы химической модификации гетероаренантрахинонов могут быть адаптированы для иных типов хинонов поликонденсированных веществ. Сфокусированные исследования амидов гетероаренантрахинон-карбоновых кислот и 4,11-диаминопроизводных гетероаренантрахинонов позволили получить знания о роли отдельных структурных элементов в противоопухолевом действии и выявить приоритетные фармакофоры и



заместители. Использование компьютерного моделирования в комбинации с методами синтетической химии подтвердило эффективность рационального дизайна лигандов G-квадруплексов и ингибиторов протеинкиназ Aurora. Открытие хемотипов гетероаренантрахинонов, способных ингибировать рост резистентных опухолевых клеток, вносит существенный вклад в формирование концепции разработки лекарственных препаратов на основе антрахинона, способных преодолевать механизмы активного выброса соединений из опухолевых клеток. Выявление ряда высокоактивных мультитаргетных соединений, а также отбор лекарственных кандидатов, обладающих противоопухолевой активностью *in vivo*, усиливает прикладное значение работы.

**Новизна проделанных исследований и полученных результатов** заключается в разработке комплекса методов и подходов для аннелирования различных гетероциклов к производным антрахинона. В частности, разработаны схемы синтеза антра[2,3-*b*]фуранов, антра[2,3-*b*]тиофенов и нафто[2,3-*f*]индолов, содержащих сложноэфирную группу в положениях 2 и 3 гетероцикла, а также эфиров нафто[2,3-*g*]хинолин-3- и нафто[2,3-*g*]хромен-3-карбоновых кислот. Предложен достаточно изящный способ получения нафто[2,3-*f*]индолов, основанный на реакции викариозного нуклеофильного замещения атома водорода в антрахиноне. Найдены эффективные пути химической модификации заместителей гетероциклического ядра и пери-положений производных гетероаренантрахинонов. Разработан мягкий и эффективный способ *N*-, *S*-, *O*-функционализации положения 2 эфиров 2-оксонафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоновых кислот, потенциально пригодный для модификации других карбонил-содержащих азагетероциклов. В процессе изучения гетероаренантрахинонов показано существенное влияние гетероциклического ядра на химические свойства конденсированной системы. Разработаны эффективные схемы синтеза амидов гетероаренантрахинон-карбоновых кислот в зависимости от строения и расположения заместителей. Определено влияние ключевых элементов структуры гетероаренантрахинонов на противоопухолевые свойства; показано, что изменение строения способно менять механизм действия. Продемонстрировано влияние гетероцикла и остатка диамина в составе амидной группы 4,11-дигидроксигетероаренантрахинон-карбоксамидов на способность преодоления Pgp-опосредованного механизма выведения противоопухолевых препаратов из опухолевых клеток. Впервые показано, что цитотоксические свойства гетероаренантрахинонов могут быть связаны с ингибированием опухоль-ассоциированной NADH оксидазы (tNOX) и NAD-зависимой деацетилазы Sirtuin 1. Благодаря синтезу биотинилированных производных гетероаренантрахинонов была доказана возможность связывания низкомолекулярных лигандов с G-квадруплексами мРНК в условиях низкой

внутриклеточной концентрации. Научная новизна и практическая значимость диссертационного исследования дополнительно подтверждена получением 4 патентов РФ на изобретения.

**Обоснованность и достоверность результатов.** Достоверность результатов подтверждается применением классических подходов в области органического синтеза и использованием комплекса современных методик анализа структуры полифункциональных соединений (ЯМР, HRMS, ИК и УФ-спектроскопия), а также биологического тестирования образцов в соответствии с общепринятыми протоколами. Подробное описание методик приведено в главе «Экспериментальная часть». Результаты диссертационного исследования апробировались на многочисленных научных конференциях и лабораторных коллоквиумах. Ключевые результаты работы прошли экспертную оценку при их публикации в рецензируемых журналах и получении грантовой поддержки от научных фондов. Выводы диссертационного исследования логичны и обоснованы.

#### **Публикации по теме работы**

Основное содержание диссертационной работы отражено в 24 статьях в журналах из перечня ВАК, индексируемых международными базами данных Web of Science/Scopus, опубликовано более 50 тезисов докладов на международных и всероссийских научных конференциях, получено 4 патента РФ на изобретения.

**Рекомендации по применению результатов диссертации.** Результаты, полученные диссертантом, при реализации научного исследования имеют существенное значение для дальнейшего развития химии антрахинонов, гетероаренантрахинонов и других поликонденсированных соединений и химии гетероциклических веществ в целом. Результаты будут ценны для разработки новых мишень-направленных и мультитаргетных противоопухолевых соединений, созданию стратегий борьбы с онкологическими заболеваниями, а также способствуют развитию рационального дизайна биологически активных соединений с использованием средств молекулярного моделирования.

**Замечания.** К диссертационной работе Тихомирова А.С. не имеется принципиальных замечаний, относящихся к ее научной и методологической составляющим. Автору могут быть адресованы следующие комментарии и вопросы, носящие дискуссионный характер:

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 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 RuBOP 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?

**Заключение по диссертационной работе.** Диссертационная работа Тихомирова Александра Сергеевича «Синтез и свойства противоопухолевых полифункциональных производных гетероаренантрахинонов», является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержатся решения поставленной цели и задач научного исследования. Работа характеризуется высокой актуальностью и имеет необходимый уровень научной новизны, а полученные результаты имеют теоретическую и практическую значимость. Объем диссертации, ее содержание, экспериментальный и теоретический уровень, содержащиеся в ней обобщения и выводы, соответствуют 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.

Отзыв ведущей организации на диссертационную работу Тихомирова А.С. подготовлен д.х.н. Бараниным С.В., рассмотрен, обсужден и одобрен на заседании расширенного семинара лаборатории карбоциклических соединений №10 (протокол №1 от 14.08.2024 г.).

Баранин Сергей Викторович

доктор химических наук,

заведующий лабораторией карбоциклических соединений №10 Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

Адрес: 119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47

Телефон: +7(499)137-29-44

e-mail: svbar@ioc.ac.ru

«06» сентября 2024 года

Баранин С.В.

Подпись д.х.н. Баранина С.В. заверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН

кандидат химиче



Коршевец И.К.