

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Института нефтехимии  
и катализа - обособленное  
структурное подразделение  
Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения  
Уфимского федерального  
исследовательского центра  
Российской академии наук д.х.н.



Д.Ш. Сабиров  
9 сентября 2021 г.

### ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу **Сиражетдиновой Нафисы Сафуановны** “Новые превращения производных 1-гидроксиантрахинона посредством катализируемых реакций кросс-сочетания и аминометилирования”, представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Важная роль лекарственных агентов, содержащих антрахиноновый остов (антрациклиновые антибиотики – рубомицин, доксорубицин, рибофлавин, гентамицин и их синтетические аналоги – митоксантрон, аметантрон), хорошо известна и общепризнана. Однако значительные побочные эффекты, развитие резистентности и бактериальной устойчивости применяемых в медицинской практике веществ, обуславливают поиск способов получения новых структурных аналогов, которые характеризуются высокой специфической физиологической активностью, а также лучшей биодоступностью. С этой точки зрения диссертационная работа Сиражетдиновой Нафисы Сафуановны является весьма актуальной, поскольку связана с поиском методов модификации доступного 1-гидрокси-9,10-антрахинона. Суть представленного исследования заключается в разработке эффективных подходов к селективной модификации 1-гидроксиантрахинона с введением дополнительных арильных, алкильных, аминопропаргилалкильных заместителей, а также аннелированного по положениям 1,2 фуранового цикла, выявление закономерностей и факторов, определяющих выход и состав продуктов.

Работа Н.С. Сиражетдиновой выполнялась в соответствии с планами НИР ФГБУН НИОХ СОРАН. Об актуальности исследования свидетельствует поддержка работы

грантами Российского научного фонда и РФФИ.

Диссертация написана в классическом стиле, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы и приложения, содержащего результаты испытаний синтезированных диссертантом соединений. Текст работы изложен на 130 страницах. Список цитируемой литературы содержит ссылки на 145 работ.

Литературный обзор выполнен на тему «Гидроксиантрахиноны: нахождение в растениях, некоторые превращения и биологическая активность» (35 стр.). Обзор включает две части. В первой, рассмотрены структуры растительных гидроксизамещенных антрахинонов, представлены и обобщены данные об их биологической активности, включая слабительное действие, антибактериальные, антимикробные, антидиабетические, противовоспалительные и противоопухолевые свойства. Во второй части обзора рассмотрены превращения антрахинонов (преимущественно природных), содержащих в структуре одну, две, три и более гидроксильных групп. В этой части обзора, помимо обсуждения реакционной способности соединений, значительное внимание уделено вопросам селективной модификации остова молекул. Обзор изложен с привлечением и анализом 86 литературных источников, из которых 19 работ опубликованы за последние 5 лет. В завершении анализа литературного материала диссертант делает вывод о важности развития исследований по созданию селективных методов модификации гидроксизамещенных антрахинонов, основанные как на классических реакциях, так и каталитических методах.

Основное содержание диссертации изложено в главе «Обсуждение результатов» (34 стр.). Первый раздел посвящен синтезу арилзамещенных производных 1-гидрокси-9,10-антрахинона. Раздел интересен тем, что автору удалось выявить некоторые особенности протекания реакции в зависимости от структуры вводимых в реакцию соединений. Следует подчеркнуть, что диссертант уделил значительное внимание выделению полученных продуктов реакции: диарилзамещенных и 4-бром-2-арилзамещенных 1-гидрокси-9,10-антрахинонов. В результате этого исследования соискателем предложены эффективные методы синтеза большого ряда практически важных соединений с биологической активностью, в частности, для 26 соединений получены данные по цитотоксичности. Дальнейшее развитие исследования связано с изучением каталитических превращений по реакции Соногаширы. Автором получены интересные результаты по реакции кросс-сочетания 2-бром- и 2-иод-1-гидроксиантрахинона с фенилацетиленом с последующей внутримолекулярной циклизацией с образованием 2-

фенилантра[1,2-b]фуран-6,11-диона. Другим важным результатом, полученным при изучении превращений галогензамещенных 1-гидроксиантрахинонов по реакции Соногаширы, является разработка эффективных методов синтеза 2-этинил- и 4-этинил-1-гидроксиантрахинонов.

Заслуживают внимания усилия автора, направленные на разработку селективных методик получения 1-гидроксиантрахинонов, содержащих аминопропаргильные заместители. В результате проведенного исследования диссертантом осуществлена Cu(I)-катализируемая трехкомпонентная реакция аминометилирования 4-этинил-1-гидроксиантрахинона с получением N,N-замещенных 4-аминопропаргил-9,10-антрахинонов. При тщательном изучении реакции аминометилирования 1-гидрокси-2-этинил-9,10-антрахинона было выявлено образование двух типов соединений: 2-(аминометилэтинил)-1-гидроксиантрахинонов и 2-аминометилантра[1,2-b]фуран-6,11-антрахинонов. Безусловно, конденсированные антрафураны с дополнительной замещенной по атому азота аминометильной функцией весьма интересны в плане изучения биологической активности.

Практическая важность проведенного исследования следует из выполненного первичного тестирования синтезированных автором соединений, а также результатов изучения *in silico* связывания с G квадруплексами ДНК, которым отводится важная роль в регуляции активности теломеразы, репликации ДНК и экспрессии онкогенов, представляющие собой перспективные мишени для разработки химиотерапевтических препаратов нового поколения. Чрезвычайно важным является обнаружение высокой селективной цитотоксичности целого ряда синтезированных производных 1-гидроксиантрахинона в отношении опухолевых клеток человека.

Обращает на себя внимание грамотное и квалифицированное применение диссертантом современных инструментальных физических методов установления строения полученных соединений (ИК, УФ, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , 2D  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQY и  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC спектры, масс-спектрометрия).

Представленная Н.С. Сиражетдиновой работа является завершенным исследованием, сочетающим высокий теоретический и экспериментальный уровень. Диссертант провел широкое, оригинальное и плодотворное исследование, отличающееся цельностью, большим объемом информации и четкостью изложения.

Применение и умелое использование современных методов идентификации и анализа структуры органических соединений обеспечивает достоверность полученных данных и сделанных на их основе выводов.

Автореферат выдержан по форме и объёму, аккуратно оформлен в соответствии с

требованиями по оформлению авторефератов и отражает основные положения диссертационной работы.

В работе Н.С. Сиражетдиновой отсутствуют принципиальные ошибки и недостатки, снижающие ее научный уровень, ценность и значимость выполненных исследований. Отдельные вопросы и замечания по содержанию диссертации и автореферата сводятся к следующему:

1. В обсуждении реакции Сузуки с участием бромзамещенных 1-гидроксиантрахинонов автор ссылается на условия и выходы продуктов аналогичной реакции с бромзамещенным эмодином. В чем принципиальные отличия осуществленной реакции от известной ?
2. Автором изучено влияние условий проведения реакции Соногаширы на выход целевых продуктов в зависимости от природы исходного терминального ацетилена. Есть ли различия в направлении реакции Соногаширы для гидроксизамещенного антрахинона от аналогичной реакции для галогензамещенных антрахинонов и в чем они заключаются?
3. Соискателем изучена каталитическая реакция с образованием 2-фенилантра[1,2-b]фуран-6,11-диона с участием фенилацетилена по схеме кросс-сочетания и внутримолекулярной циклизации. Образуется ли в условиях катализа помимо указанного целевого соединения продукт окислительного сочетания фенилацетилена?

Указанные вопросы и замечания не затрагивают сути работы и носят рекомендательный характер.

Полученные в диссертационной работе результаты могут быть использованы при проведении исследований в лабораториях научных организаций ФГБУН Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), ФГБНУ "Научно-исследовательском институте по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе" (г. Москва), ФГБУН Тихоокеанском институте биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН (г. Владивосток), ФГБУН Институте химической кинетики и горения СО РАН (г. Новосибирск), Институте фундаментальных наук Кемеровского государственного университета (г. Кемерово), ФГОУВПО "Югорском государственном университете" (г. Ханты-Мансийск), ФГОУВО Красноярском Государственном Педагогическом Университете имени В.П.Астафьева (г. Красноярск), ФГБУН Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (г. Новосибирск), Институте нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (г. Уфа)

По материалам диссертации опубликовано 2 научные статьи в рекомендованных ВАК РФ журналах (Molecules, Medicinal Chemistry Research). Результаты исследования

доложены на трех Российских конференциях.

Диссертация соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия.

На основании вышеизложенного можно констатировать, что диссертация Сиражетдиновой Нафисы Сафуановны «Новые превращения производных 1-гидроксиантрахинона посредством катализируемых реакций кросс-сочетания и аминометилирования» представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение задачи по созданию оригинальных методов синтеза 2-арил-, 2-арилэтинил-, 4-арил-, 2-арилэтинил- и 2,4-диарил-1-гидрокси-9,10-антрахинонов, N,N-замещенных 1-(3-аминопроп-1-инил)- и 1-(3-аминопроп-1-инил)-4-гидрокси-9,10-антрахинонов, а также 2-аминометилантра[1,2-*b*]фуран-6,11-дионов, вносящих вклад и открывающих новые возможности в решение проблемы синтеза селективных противоопухолевых агентов и других биологически активных веществ. Представленная работа является актуальным, цельным и завершенным исследованием, отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям и соответствует критериям, изложенным в п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а её автор Сиражетдинова Нафиса Сафуановна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Настоящий отзыв рассмотрен и утвержден на научном семинаре ИНК УФИЦ РАН (протокол №8 от 1 сентября 2021 г), присутствовало 24 чел. (категории научный персонал).

Ибрагимов Асхат Габдрахманович, доктор химических наук (специальность 02.00.03 - Органическая химия), профессор (специальность 02.00.03 - Органическая химия), зав. лабораторией гетероатомных соединений ИНК УФИЦ РАН, главный научный сотрудник, доктор химических наук e-mail: a.ibragimov@mail.ru; тел: 8 347 284-27-50.

Институт нефтехимии и катализа - обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, 450075, Республика Башкортостан, город Уфа, проспект Октября, 141  
Телефон: +7 347 284-27-50; e-mail: ipc@ipc-ras.ru,  
[ink@anrb.ru](mailto:ink@anrb.ru); Веб-сайт: <https://ipc-ras.ru/>

