

СТЕНОГРАММА

заседания диссертационного совета 24.1.192.01

на базе ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)

г. Новосибирск

24 сентября 2021 г.

ЗАЩИТА ДИССЕРТАЦИИ

младшим научным сотрудником Лаборатории медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук Сиражетдиновой Нафисой Сафуановной на тему: «Новые превращения производных 1-гидроксиантрахинона посредством катализируемых реакций кросс-сочетания и аминометилирования», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 — органическая химия.

Научный руководитель: Шульц Эльвира Эдуардовна, доктор химических наук, заведующая лабораторией медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук.

Официальные оппоненты:

Горностаев Леонид Михайлович, РФ, доктор химических наук, профессор кафедры биологии, химии и экологии Красноярского государственного педагогического университета им. В.П. Астафьева, г. Красноярск.

Степанов Александр Александрович, РФ, кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории магнитных явлений Института химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН, г. Новосибирск.

Ведущая организация: Институт нефтехимии и катализа – обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра РАН, заведующий лабораторией гетероатомных соединений ИНК УФИЦ РАН.

На заседании присутствовали 16 членов диссертационного совета из 21, в том числе:

1.	Волчо Константин Петрович	д.х.н., Председатель	1.4.3. (02.00.03)
2.	Тихонов Алексей Яковлевич	д.х.н., Зам. председателя	1.4.3. (02.00.03)
3.	Лузина Ольга Анатольевна	д.х.н., Ученый секретарь	1.4.3. (02.00.03)
4.	Багрянская Елена Григорьевна	д.ф. – м.н., Член совета	1.3.17. (01.04.17)
5.	Бардин Вадим Викторович	д.х.н., Член совета	1.4.8. (02.00.08)
6.	Бородкин Геннадий Иванович	д.х.н., Член совета	1.4.3. (02.00.03)
7.	Григорьев Игорь Алексеевич	д.х.н., Член совета	1.4.3. (02.00.03)
8.	Иванов Андрей Викторович	д.х.н., Член совета	1.4.3. (02.00.03)
9.	Карпов Виктор Михайлович	д.х.н., Член совета	1.4.3. (02.00.03)
10.	Колтунов Константин Юрьевич	д.х.н., Член совета	1.4.3. (02.00.03)
11.	Макаров Александр Юрьевич	д.х.н., Член совета	1.4.3. (02.00.03)
12.	Платонов Вячеслав Евдокимович	д.х.н., Член совета	1.4.3. (02.00.03)
13.	Салахутдинов Нариман Фаридович	д.х.н., Член совета	1.4.3. (02.00.03)
14.	Харитонов Юрий Викторович	д.х.н., Член совета	1.4.3. (02.00.03)
15.	Шульц Эльвира Эдуардовна	д.х.н., Член совета	1.4.3. (02.00.03)
16.	Яровая Ольга Ивановна	д.х.н., Член совета	1.4.3. (02.00.03)

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН К.П. Волчо:

Доброе утро, коллеги! Кворум у нас есть. Так что мы можем начинать заседание. Диссертация, которую мы должны рассмотреть, это работа Сиражетдиновой Нафисы Сафуановны. Первое слово предоставляется учёному секретарю.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. О.А. Лузина:

Доброе утро, уважаемые коллеги. Я по регламенту должна Вас ознакомить с комплектом документов, которые поступили в диссертационный совет. В диссертационном деле Нафисы Сафуановны имеется заявление, поданное 19 июля 2021 г, копия диплома об окончании аспирантуры НИОХ СО РАН 2021 г, копия приложения к диплому об окончании аспирантуры, список научных трудов, заключение организации, в которой выполнялась диссертация – Новосибирский институт органической химии, отзыв научного руководителя д.х.н., профессора Шульц Эльвиры Эдуардовны, отзыв ведущей организации – Институт нефтехимии и катализа – обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра РАН, 2 отзыва оппонентов: д.х.н., профессор Горностаев Леонид Михайлович и к.х.н. Степанов Александр Александрович, и 7 отзывов на автореферат. Также в деле имеется проект заключения диссертационного совета, который всем был разослан и все должны быть ознакомлены с ним. Всё, спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН К.П. Волчо:

Спасибо. Вопросы есть? Если вопросов нет, то прошу приступить к защите, Ваше слово. Пожалуйста.

Сиражетдинова Н.С.:

Здравствуйте, уважаемые коллеги! Тема моей работы «Новые превращения производных 1-гидроксиантрахинона посредством катализируемых реакций кросс-сочетания и аминометилирования».

Химия полициклических хинонов является перспективным и интенсивно развивающимся направлением современной органической химии. Это связано с тем, что эти соединения находят широкое применение во многих областях науки и техники. Исторически, одним из главных направлений является использование 9,10-антрахинонов в качестве органических красителей, например, пурпурин и ализарин. В настоящее время, интенсивное развитие получило направление по исследованию и созданию органических лекарственных агентов с направленным введением заместителей различной природы на основе указанных структур – эмодин и реин. Стоит заметить, что при получении новых биологически активных соединений на основе полигидроксиантрахинонов удастся провести модификацию исходного остова с получением производных, содержащих гидроксильную группу в положении С-1.

В связи с уникальной биологической активностью природных арилзамещенных антрахинонов, книфолонов, перспективным направлением является модификация 1-гидроксиантрахинонов путем введения арильных заместителей. Также большой интерес для синтеза биологически активных соединений представляет модификация антрахинонов с введением азотсодержащих заместителей. Это обусловлено во многом успешным

применением таких соединений в медицине как противораковых препаратов (митоксантрон и доксорубин). В связи с практической значимостью функционализированных 9,10-антрахинонов актуальной задачей является разработка эффективных методов их функционализации и получение новых данных по взаимосвязи «структура-активность».

Цель диссертационного исследования: разработка методов модификации 1-гидрокси-9,10-антрахинона с помощью реакций кросс-сочетания иод-, бром- монозамещенных или 2,4-дибромзамещенных производных; синтез новых 2-арил-, 4-арил- и 2,4-диарилзамещенных 1-гидрокси-9,10-антрахинонов, в также 2- и 4-этинилантрахинонов и замещенных по атому азота 2- и 4-аминопропаргил-1-гидрокси-антрахинонов на их основе.

Основные задачи данного исследования:

Синтез моно- и дигалогензамещенных 1-гидрокси-9,10-антрахинонов.

Изучение условий реакции кросс-сочетания галогенированных 1-гидроксиантрахинонов с арил(гетарил)борными кислотами.

Разработка методов получения 2-этинил- и 4-этинил-, а также 2-арилалкинил-, и 4-арилалкинилзамещенных 1-гидрокси-9,10-антрахинонов.

Изучение медь-катализируемой реакции 1-гидрокси-2-этинилантрахинонов и 1-гидрокси-4-этинилантрахинонов со вторичными аминами и формальдегидом.

Мы решили несколько изменить литературную методику с целью селективного получения монобром- и дибромпроизводного 1-гидроксиантрахинона в качестве стартовых соединений. Реакции бромирования проводили в уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия при 120 °С. Соотношение выходов соединений 2 и 3 изменяется пропорционально избытку брома. Таким образом, при увеличении избытка до четырехкратного в реакции образуется исключительно дибромпроизводное.

На основе литературных данных были получены 4-бром-, 4-иод- и 2-иод-1-гидроксиантрахиноны. Для получения галогенированных 1-гидроксиантрахинонов по 4 положению проводили двухстадийный синтез с последовательными реакциями диазотирования и замещения диазогруппы. В результате были выделены соединения 5 и 6. Также в указанной статье предложен метод прямого иодирования гидроксиантрахинона иодом и йодноватой кислотой в уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия. В связи с тем, что у нас отсутствовала йодноватая кислота, мы попробовали провести данную реакцию с её солью – йодатом калия. Оказалось, что проведение иодирования в предложенных условиях приводит к образованию 1-гидрокси-2-йодантрахинона 7 с выходом, аналогичным литературному, т.е. 90-95 %.

Было установлено, что полученные 2-бром- и 2,4-дибромзамещенные 1-гидроксиантрахинона легко вступают в реакцию Сузуки-Мияуры. Попытки проведения кросс-сочетания с 1-гидрокси-4-бромантрахиноном не увенчались успехом, поэтому был получен 1-гидрокси-4-йодантрахинон, с помощью которого удалось синтезировать целевой продукт. Для проведения реакции кросс-сочетания на наших объектах были опробованы различные растворители, которые использовались в литературе для подобных превращений. Для изучения влияния природы растворителя эксперименты проводили с

триметоксифенилборной кислотой. Реакции протекали с полной конверсией в системе толуол–вода. Также кросс-сочетание проводили в диоксане. Это приводило к образованию соответствующих соединений, причем в случае йодпроизводного полная конверсия наблюдалась за 11,5 ч, а в случае кросс-сочетания с бромпроизводными увеличение времени не приводило к увеличению конверсии.

Следует отметить, что по сравнению с диоксаном выходы продуктов кросс-сочетания увеличиваются при использовании двухфазной системы растворителей вода–толуол.

Подобрав подходящий растворитель, была проведена реакция Сузуки галогенпроизводных 1-гидроксиантрахинона с различными арилборными кислотами в присутствии тетракистрифенилфосфинпалладия.

Высокую активность в реакции с 2-бромантрахиноном показали фенилборные кислоты с донорными заместителями. Реакция проходила полностью за короткое время, целевые продукты были выделены с высоким выходом после хроматографической очистки. В случае кросс-сочетания с фенилборными кислотами, содержащими акцепторные заместители, выход ниже. А с гетероциклическими борными кислотами вообще не удалось получить какие-либо продукты, поскольку происходило осмоление как исходного вещества, так и фурилборной кислоты.

В реакциях кросс-сочетания 1-гидрокси-4-иодантрахинон **6** показал большую реакционную способность, с ним даже удалось получить высокие выходы в реакции с гетарилборными кислотами.

В случае кросс-сочетания с дибромантрахиноном наблюдались все те же закономерности, как и в случае с бромантрахиноном. Высокую активность показали фенилборные кислоты с донорными заместителями. А с гетероциклическими борными кислотами не удалось получить какие-либо продукты.

Наличие двух атомов брома в молекуле антрахинона позволяет ввести два различных арильных заместителя. Поэтому была проведена реакция кросс-сочетания сначала по замещению одного атома брома одной фенилборной кислотой, а затем второго – другой. Взаимодействие соединения **3** с недостатком 3,4,5-триметоксифенилборной кислотой приводило к образованию смеси монозамещенного продукта **11**, продукта дизамещения **9a** и исходного вещества.

Затем проводилось кросс-сочетание монозамещенного продукта с арилборными кислотами различной природы: фенилборная кислота и арилборные кислоты с донорным и с акцепторными заместителями. Результаты приведены на слайде. Как видно, в отличие от 4-бромзамещенного 1-гидроксиантрахинона **5**, его 2-арилзамещенное производное **11** обладает высокой активностью в реакции кросс-сочетания. Можно сделать вывод, что наличие донорного заместителя во втором положении активизирует бром в 4 положении и увеличивает выход продукта реакции.

Взаимодействие дибромзамещенного антрахинона **3** с 4-метоксифенилборной кислотой изучалось более подробно. Показано, что невозможно достичь полной конверсии исходного дибромиды при температурах 80-90 °С; только проведение реакции при 100 °С приводит к полной конверсии исходного соединения и увеличению выхода соединения **15** до 39%.

Также мы показали, что йодпроизводное легко вступает в реакцию Соногаширы с арилацетиленами.

Так взаимодействие соединения 6 с фенилацетиленом в присутствии иодида меди (I), дихлорбис(трифенилфосфин)палладия (II), трифенилфосфина и триэтиламина не приводят к образованию каких-либо продуктов. Реакцию проводили в бензоле/толуоле/ДМФА при 65 °С в течение 7 часов. За ходом реакции следили при помощи ТСХ.

Данную реакцию удалось провести в ДМФА в присутствии иодида меди (I), дихлорбис(трифенилфосфин)палладия (II), триэтиламина с добавлением тетрабутиламмоний бромидом при 65 °С в течение 1 часа. При более высокой температуре наблюдалось сильное осмоление реакционной смеси. Влияние избытка триэтиламина и ТБАБ на выход продукта реакции было изучено более подробно. Получив самый высокий выход в случае добавления триэтиламина 3 экв., а ТБАБ – 0,2 экв., дальнейшие реакции проводили в данных условиях. Таким образом были получены продукты 18–20. Выходы представлены на слайде.

В найденных условиях легко протекала реакция иодида 6 с триметилсилилацетиленом. Десилилирование соединения 21 действием тетрабутиламмоний фторида в хлористом метиле гладко приводило к терминальному алкину 22. Пробные опыты по проведению десилилирования соединения 21 действием карбоната калия в метаноле потребовали значительного увеличения времени реакции. При перемешивании реакции при комнатной температуре в течение 20 ч, конверсия составила 45%, выход – 27%.

Изучение реакции кросс-сочетания 2-галогензамещенных 1-гидрокси-антрахинонов с терминальными ацетиленами привело к следующим результатам.

При проведении реакции Соногаширы 2-бром-1-гидроксиантрахинона 2 с фенилацетиленом в толуоле в стандартной для этой реакции условиях конверсия составила 54%. Выход соединения 24 – 34%. Проведение реакции при длительном нагревании в толуоле способствует образованию продукта циклизации.

Было выявлено, что 2-бром-1-гидроксиантрахинон 2 обладает низкой активностью в реакции с фенилацетиленом в подобранных нами условиях для 1-гидрокси-4-йодантрахинона. Выход продукта 23 после колоночной хроматографии составил 17%. Вследствие этого было решено синтезировать 1-гидрокси-2-йодантрахинон.

При проведении реакции кросс-сочетания 2-йодзамещенного 1-гидроксиантрахинона 7 с фенилацетиленом в ДМФА в присутствии иодида меди, дихлорбис(трифенилфосфин)палладия, триэтиламина (1 час) из реакционной смеси выделен только продукт кросс-сочетания-циклизации 24, с выходом 18 %.

При проведении кросс-сочетания в толуоле при 65С реакция прошла за 1 час с выходом 65% в стандартных для этой реакции условиях. Аналогично провели реакцию с другими арилзамещенными ацетиленами. Выходы продуктов реакций представлены на слайде.

Взаимодействие 2-йодзамещенного 1-гидроксиантрахинона 7 с триметилсилилацетиленом протекало с образованием соединения 27, выход составил 97%. Последующее десилилирование в хлористом метиле приводило к образованию смеси терминального ацетилена 28 и продукта циклизации 29 в равном соотношении, данные продукты удалось

разделить колоночной хроматографией на силикагеле. При замене растворителя на тетрагидрофуран наблюдалось образование только терминального ацетилена 28, который был выделен с выходом 76%.

Трехкомпонентная реакция Манниха терминальных ацетиленов, карбонилсодержащих соединений и вторичных аминов, катализируемая соединениями меди (I), является эффективным способом введения аминогруппы в структуру молекулы. Первоначально нами был осуществлен подбор катализатора и источника формальдегида на примере реакции соединения 22 с диэтиламино. В качестве катализаторов использовались хлорид меди (I), иодид меди (I) или моногидрат ацетата меди (II), в качестве источника формальдегида – параформ или формалин. Максимальный выход целевого продукта наблюдался при проведении реакции с формалином и моногидратом ацетата меди (II). В дальнейшем реакции проводили в данных условиях.

Было изучено взаимодействие терминального алкина 22, вторичных аминов и формалина в условиях катализа одновалентной медью. Реакцию проводили в диоксане при 65 °С. При повышении температуры реакционной смеси происходит осмоление и образования целевых продуктов не наблюдается. Выходы продуктов реакции представлены на слайде.

Как оказалось, данные реакции с ациклическими аминами идут со значительно меньшим осмолением, что облегчает очистку целевых веществ и выходы продуктов реакции оказались выше по сравнению с циклическими аналогами.

Также нами было изучено возможное получение соединения 30 одnoreакторным методом непосредственно из соединения 21.

При проведении данной реакции с добавлением тетрабутиламмоний фторида в диоксане в присутствии формалина, диэтиламина и моногидрата ацетата меди (II) реакция прошла с выходом 23 %.

Далее изучалось взаимодействие терминального алкина 28 со вторичными аминами и формалином в условиях катализа одновалентной медью. При проведении данной реакции также происходит внутримолекулярная циклизация продукта реакции Манниха с образованием конденсированного антрафурана. Для изучения селективного получения того либо иного продукта, нами было изучено влияние времени проведения реакции на состав реакционной смеси на примере реакции с диэтиламино. Варьировали время реакции при 65 °С в присутствии аргона. Исходя из полученных данных, следует, что изначально протекает реакция Манниха, а затем происходит образование конденсированного производного фурана. И чем дольше мы проводим реакцию, тем больше продукта внутримолекулярной циклизации, который осмолется.

Взаимодействие терминального алкина 28, с вторичными аминами и формалином в условиях катализа одновалентной медью в диоксане при 65 °С в течение 30 мин протекало с полной конверсией исходного антрахинона 28 с образованием практически в каждом случае двух продуктов – образование продукта Манниха и продукта его циклизации. Соединения разделяли на пластине с незакрепленным слоем окиси алюминия. Выходы продуктов реакции представлены на слайде. Как видно, основными продуктами являются аминометилэтинилзамещенные антрахиноны.

В институте цитологии и генетики СО РАН получены данные по цитотоксичности 26 соединений моноарил и диарилзамещенных антрахинонов на клеточных линиях глиобластомы, рака простаты и рака груди. Соединения проявляют селективность в отношении опухолевых клеток человека и действие некоторых соединений аналогично действию доксорубина.

Также исследовали цитотоксичность 16 соединений аминопропаргилзамещенных антрахинонов на пяти различных опухолевых и неопухолевых клетках. Наиболее активные соединения представлены на слайде. Следует отметить, что новые антрахиноны относительно безопасны по отношению к нормальным клеткам.

Таким образом, по результатам проделанной работы можно сделать следующие выводы. Предложены подходы к синтезу 2-арил- или 4-арил(гетарил)- или 2,4-диарилзамещенных 1-гидроксиантрахинонов на основе реакции кросс-сочетания 2-бром-, 4-иод или 2,4-дибромзамещенных 1-гидроксиантрахинонов с арил(гетарил) борными кислотами. Выявлена высокая активность 2-арил-4-бром-1-гидроксиантрахинонов в реакции Сузуки-Мияура, позволившая синтезировать 2,4-диарилзамещенные 1-гидроксиантрахиноны с различными арильными заместителями в положениях С-2 и С-4.

Установлено, что 1-гидрокси-4-иодантрахинон легко реагирует с арилацетиленами в условиях реакции Соногаширы в присутствии тетрабутиламмоний бромида с образованием с высоким выходом 4-арилэтинил-1-гидрокси-9,10-антрахинонов. Реакцией кросс-сочетания 1-гидрокси-2-иод- и 1-гидрокси-4-иод-антрахинонов с триметилсилилацетиленом синтезированы 1-гидрокси-2-триметилсиллил- или 1-гидрокси-4-триметилсиллилэтинилантрахиноны, десилилирование которых действием тетрабутиламмоний фторида позволило получить терминальные ацетилены. Реакция кросс-сочетания 2-бром-1-гидроксиантрахинона с фенилацетиленом сопровождается образованием продукта циклизации – 2-фенилантра[1,2-*b*]фуран-6,11-диона.

Изучена трехкомпонентная медь-катализируемая реакция 1-гидрокси-4-этинилантрахинона с формалином и вторичными аминами. Наибольший выход продуктов реакции достигнут в присутствии моногидрата ацетата меди (II). Найдено, что взаимодействие 1-гидрокси-4-этинилантрахинона с линейными аминами протекает с меньшим осмолением и большими выходами, чем реакции с циклическими аминами. Показана возможность прямого получения 1-(3-аминопропинил)-4-гидрокси-9,10-антрахинона из 1-гидрокси-4-триметилсиллилэтинилантрацен-9,10-диона.

Показано, что взаимодействие 1-гидрокси-2-этинилантрахинона с формалином и вторичными аминами в присутствии одновалентной меди протекает с образованием двух продуктов: 2-[3-(*N*-замещенного)аминопропинил-1-гидроксиантрахинона и 2-аминометилантра[1,2-*b*]фуран-6,11-диона, соотношение которых зависит от времени реакции и природы амина. Увеличение времени реакции сопровождается увеличением выхода замещенных по атому азота 2-аминометилантра[1,2-*b*]фуран-6,11-дионов.

В институте цитологии и генетики СО РАН получены данные по цитотоксичности 26 новых арилзамещенных 1-гидрокси-9,10-антрахинонов и 16 новых 4-(аминопропинил)-1-гидроксиантрахинонов. Выявлены перспективные ингибиторы роста опухолевых клеток человека, действие которых на клеточные линии глиобластомы, рака простаты и рака

грудь аналогичны действию доксорубина. Новые антрахиноны относительно безопасны по отношению к иммортализованным клеткам легочных фибробластов.

Спасибо за внимание.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН К.П. Волчо:

Спасибо, вопросы, пожалуйста?

д.ф.-м.н. Е.Г. Багрянская:

Скажите, пожалуйста, Вы нацелены на разработку новых лекарственных продуктов. Первое, я хотела бы спросить, известна ли мишень, делался ли молекулярный докинг, и вообще, вы знаете, антрахинон очень хорошо поглощает свет и делалось ли относительно света что-либо?

Сиражетдинова Н.С.:

Нет, относительно света в данной работе мы ничего не делали. Опираясь на литературные данные, мы изучили докинг полученных новых арил- и аминопропаргил замещенных антрахинонов и выяснили, что за счет своей гидроксильной группы антрахиноны связываются с аминокислотами, которые имеются в структуре ДНК. За счет своей планарной структуры антрахиноны встраиваются в структуру ДНК и имеют дополнительную связь с аминокислотами, за счет своей гидроксильной группы.

д.ф.-м.н. Е.Г. Багрянская:

Почему же такая разница в фармакологии?

Сиражетдинова Н.С.:

Как изначально я показывала на первых двух слайдах, то здесь видно, что в митоксантроне у нас аминогруппа возле антрахинонового остова. А в случае уже полученных нами соединений у нас аминогруппа отделена от антрахинонового остова. Возможно, за счет удаления каких-либо заместителей у нас антрахинон получается более активным.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН К.П. Волчо:

Александр Викторович, пожалуйста, к микрофону.

д.х.н. А.В. Иванов:

Спасибо. У меня два вопроса. Первый вопрос о свойствах, вы вот уже начали отвечать Елене Григорьевне то, что используете термин интеркаляция, это классический термин. Итак, они интеркалируют, но я не понял вот из слайда, который сделали ваши коллеги из цитологии и генетики. Вы сказали, что проверяли на нескольких культурах нормальных клеток и раковых клеток цитотоксичность. Вот я не вижу или не услышал, скажите, пожалуйста, селективность между клетками раковыми и обычными наблюдается или нет.

Сиражетдинова Н.С.:

Селективность наблюдается.

д.х.н. А.В. Иванов:

То есть присутствует интеркаляция в раковых клетках и при этом отсутствует интеркаляция в ДНК нормальной клетки. Правильно, да?

Сиражетдинова Н.С.:

Да.

д.х.н. А.В. Иванов:

И вы это связываете как раз с селективным связыванием через ОН-группу с аминокислотами, но не со всеми аминокислотами.

Сиражетдинова Н.С.:

Да, когда мы проводили докинг, было видно, что не со всеми, а с какими-то отдельными аминокислотами происходит связывание с гидроксигруппой.

д.х.н. А.В. Иванов:

Всё, спасибо. Теперь давайте по химии. Поговорите, пожалуйста, чуть-чуть о побочных реакциях, которые могут у вас протекать. Начнем с первого, в кросс-каплинге, понятно, что скорость ухода брома в два раза больше скорости ухода хлора. Покажите вот там, где у вас заместители, содержащие хлор. Понятно, что бром лучшая уходящая группа, и всё-таки, не наблюдается ли побочная реакция, когда у Вас происходит замещение хлора в заместителе. Это первое. А второе, когда Вы работаете с терминальными ацетиленами, в присутствии меди могут образовываться диацетилены, это очень реакционноспособное соединение. И у Вас там очень часто конверсии ваших соединений не достигает 100 %. Проверяли ли Вы это и не пытались ли вы с этим бороться, потому что известно, как бороться с диацетиленами в присутствии меди.

Сиражетдинова Н.С.:

В случае проведения реакции Соногаширы мы наблюдали образование диацетилена. Этот диацетилен образуется в самом каталитическом цикле реакции Соногаширы. При помощи палладия подцепляется фенилацетилен.

д.х.н. А.В. Иванов:

Ладно, объясните тогда, почему, если диацетилен работает в этой реакции, почему конверсия такая низкая?

Сиражетдинова Н.С.:

Конверсия была низкая с бромантрахинонами, как мы знаем, бром менее активный, возможно, поэтому конверсия была ниже. А если брать реакции с иодантрахинонами, то конверсия достигалась везде 100%.

д.х.н. А.В. Иванов:

А если увеличить количество загружаемого терминального ацетилена, например, в два раза, изменится конверсия для бромантрахинона?

Сиражетдинова Н.С.:

Возможно, изменится, мы этого не проверяли.

д.х.н. А.В. Иванов:

Это ведь очевидно ответить на вопрос, всё-таки расходуется он в сторону диацетилена или нет. Диацетилен будет мгновенно выводиться даже из такого цикла, потому что он очень реакционноспособный. То есть с ним сразу происходит полимеризация.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН К.П. Волчо:

Ещё вопросы. Да, Нариман Фаридович.

д.х.н. Н.Ф. Салахутдинов:

У меня вопрос по биологии. Я, по-моему, задавал вам вопрос на предзащите. Когда у Вас есть исходный антрахинон, и Вы на него начинаете цеплять заместители, вот в какую сторону всё это идет. Мне не хватило в Вашей работе анализа «структура-активность». И один из вопросов такой. У Вас есть антрахинон изначально, у него какая активность по отношению к Вашим клеткам. Может ничего цеплять не надо? Понимаете, антрахинон, конечно, привилегированная структура в медицинской химии, на доксорубицин надо много раз кланяться, поэтому и возникает вопрос. Вот есть у вас изначальная структура, вы прицепили что-то, что поменялось, в какую сторону, ещё что-то прицепили, что поменялось. Вот этого не хватило. Возможно, это есть в диссертации, всё-таки у Вас химическая работа, поэтому не обращали внимания. В общем-то, цель у Вас была такая, посмотреть, что у Вас получается с антрахиноном, когда Вы его начинаете модифицировать, да, и потом в чем биология. Вот поэтому вопрос вот такой, Вы изначально антрахинон испытывали на тех клетках, с которыми вы работали, или нет?

Сиражетдинова Н.С.:

Сам гидроксидантрахинон мы не исследовали, мы опирались на данные, которые уже известны на тех же клетках. По сравнению с гидроксидантрахиноном мы выявили, что именно дифторфенильные моно- или дизамещенные, а также антрахиноны с метоксифенильными заместителями проявляют действие на уровне с доксорубицином, чем нежели сам гидроксидантрахинон.

д.х.н. Н.Ф. Салахутдинов:

Кто менее активен? Гидроксидантрахинон менее активен или его производное?

Сиражетдинова Н.С.:

Гидроксидантрахинон менее активен. Насколько - сейчас точно не скажу.

д.х.н. Н.Ф. Салахутдинов:

На сколько менее активен, какова токсичность? Понимаете, без ответа на эти вопросы тяжело как-то оценивать перспективно это вещество или не перспективно. Селективность, соотношение активности и токсичности, даже к одной и той же клетке, я не говорю к разным опухолевым и здоровым клеткам. Вот это нужно было бы понять, что работает или нет, иначе как-то теряется цель.

д.ф.-м.н. Е.Г. Багрянская:

Нариман Фаридович, они ведь сравнивают с доксорубицином.

д.х.н. Н.Ф. Салахутдинов:

Вот я и спрашиваю, может ничего, и делать не надо? Может надо брать и с ним работать?

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН К.П. Волчо:

Ещё вопросы? Да.

к.х.н. К.С. Ковалева:

Можно, пожалуйста, слайд, где бромирование антрахинона, один из самых первых. Здесь у Вас если один с небольшим эквивалентом избытка, то получаете продукт монобромирования. 4 Эквивалента – продукт дибромирования, а посередине такая строчка - 1.55 эквивалента. С чем связан такой необычный подбор условий? Если взять 1.5 эквивалента - получится смесь.

Сиражетдинова Н.С.:

Средняя строчка представлена по результатам литературных данных. В литературе была описана данная методика с количеством брома 1.55 эквивалента. При проведении данной реакции получается смесь продуктов реакции, поэтому мы решили варьировать количество брома и выяснили, что монобром и дибром можно получить при 1.1 и 4 эквивалентах.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН К.П. Волчо:

Ольга Ивановна, пожалуйста.

д.х.н. О.И. Яровая:

Можно, пожалуйста, 8 слайд, где у Вас тоже подбор условий и влияние растворителей. Предыдущий слайд. Вы использовали два типа растворителей. Вы проводили реакцию либо в диоксане, либо в смеси растворителей толуол-вода. В автореферате даже больше вариантов. Скажите, пожалуйста, в чем влияние наличия воды на изменение конверсии и насколько сухой диоксан, была ли в диоксане вода? В чём смысл?

Сиражетдинова Н.С.:

Диоксан был перегнанный, он был сухой. При проведении реакций в системе толуол-вода, реакция проходила с полной конверсией, возможно за счёт того, что в реакции имеется тетрабутиламмоний бромид, который в воде превращается в четвертичное аммониевое основание, которое как раз является межфазным переносом для двухфазной реакции.

д.х.н. О.И. Яровая:

Хорошо, это правильно совершенно. Температуры превращения они были комнатные, одинаковые?

Сиражетдинова Н.С.:

Температура была одинаковая.

д.х.н. О.И. Яровая:

Или всё-таки толуол-вода при кипячении, потому что здесь я вижу нагревание до 100°C?

Сиражетдинова Н.С.:

Реакцию проводили при 100°C, при кипячении воды.

д.х.н. О.И. Яровая:

А температура кипения у диоксана?

Сиражетдинова Н.С.:

Тоже 100°C.

д.х.н. О.И. Яровая:

Хорошо. Можно тогда ещё вопрос, где получали производные с азотами разные с циклическими, нециклическими заместителями. Очень красивые структурки получаются с хорошими выходами. Вы сейчас, когда рассказывали, сказали, что ациклические амины выступали в реакции лучше и выделялись лучше. Но вот если мы посмотрим на Ваши результаты, то в реакции с анабазином и 2-метилзамещенными гетероциклами выходы 84%, 85%. Можете ли как-то прокомментировать, почему замещенные во втором положении циклические амины у Вас в данных превращениях оказались наиболее активными.

Сиражетдинова Н.С.:

На самом деле мы думали по поводу этого вопроса, потому что с циклическими аминами как раз таки выделяются продукты с небольшим выходом. Мы предположили, что в данном случае за это отвечает эффективный объём заместителя. То есть, если во всех ациклических аминах эффективный объём в принципе больше, а в циклических аминах он меньше, то за счёт заместителя во втором положении эффективный объём увеличивается и за счёт увеличения этого объёма как раз увеличивается выход продукта реакции.

д.х.н. О.И. Яровая:

Я не очень поняла, что такое эффективный объём, ладно, спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН К.П. Волчо:

Ещё вопросы? Да.

д.х.н. А.Ю. Макаров:

Слайд 15, где там у Вас алкины, фураны. У Вас здесь реакции с бромпроизводным, потом с йодпроизводным, два типа условий, то есть толуол, либо ДМФА, где-то есть тетрабутиламмоний бромид, где-то нет его. Я не вижу систему, почему в одних случаях получается алкин, а в других фуран? Объясните, что влияет на эту циклизацию.

Сиражетдинова Н.С.:

При проведении реакции с бромидом в стандартных условиях, реакция проходит в растворителе толуол. Когда мы проводим реакцию в толуоле, у нас время реакции увеличивается, и от того, что время реакции увеличивается, образующийся продукт 23 при длительном нагревании успевает циклизироваться, поэтому нам эти условия не подошли. Мы решили попробовать условия, которые подобрали для 4-иодантрахинона. В случае с 4-иодантрахиноном реакция отлично проходила в ДМФА с добавкой тетрабутиламмоний бромид. В данном случае реакция тоже прошла в течение одного часа, получился продукт 23, который не успел зациклизоваться, но выход составил всего лишь 17%, поэтому от того, что у нас бромантрахинон показал меньшую реакционную

способность, мы решили использовать 2-йодантрахинон. Здесь при подборе растворителей в ДМФА реакция прошла слишком быстро, и в результате образовавшийся продукт опять успел зациклизоваться.

д.х.н. А.Ю. Макаров:

Медленно – плохо, быстро тоже плохо?

Сиражетдинова Н.С.:

Получается так. Если с бромидом медленно реагирует вообще в принципе, то есть реакцию мы дольше проводим, кое-как образуется продукт, который потом быстрее циклизуется.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН К.П. Волчо:

Может, стоит останавливать реакцию, чтоб продукт не циклизовался?

Сиражетдинова Н.С.:

В таком случае уменьшается конверсия.

д.х.н. В.Е. Платонов:

У меня два небольших вопроса. Первый вопрос по пятому слайду, который вы уже показывали. Бромирование гидроксидантрахинона спрашивали. У вас бромирование антрахинона идет во второе положение. В то же время известно, что нитрование 1-гидроксидантрахинона идет в четвертое положение. Почему бромирование не идет так же, как и нитрование в четвертое положение, или нитрование тоже во второе положение, как и бромирование?

Сиражетдинова Н.С.:

Затрудняюсь ответить на данный вопрос.

д.х.н. В.Е. Платонов:

Ещё маленький вопрос по 14-ому слайду. Скажите, пожалуйста, вторая схема, при депротекции триметилсилилпроизводного ацетилена под действием тетрабутиламмоний фторида в гидропроизводное. Вы сказали, что эта реакция идет легко. Как вы думаете, как попадает водород, откуда он берется в терминальном положении ацетиленовой группы?

Сиражетдинова Н.С.:

Да, реакция действительно идет легко, и мы этот вопрос обдумывали, откуда в данном случае может взяться водород, и предположили, что в хлористом метиле обычно имеются следы хлороводорода. Как раз из него и берется этот протон, водород.

д.х.н. В.Е. Платонов:

Как вы думаете, тетрабутиламмоний фторид как бы он мог прореагировать с гидроксильной группировкой? Фтор-анион – основание, гидроксильная группировка – кислота, пусть не сильная, но всё же. Источником водорода могла быть гидроксильная группа. Вопрос возникает такой, что легче реагирует триметилсилил с фтор-анионом или гидроксильная группа?

Сиражетдинова Н.С.:

В данном случае реагирует лучше триметилсилильная группа, потому что как мы знаем, если смотреть на периодическую таблицу, то можно сказать, что фтор имеет большее сродство к кремнию и поэтому данная реакция протекает быстрее с образованием терминального алкина.

д.х.н. В.Е. Платонов:

Вадим Викторович, вы согласны?

д.х.н. В.В. Бардин:

Я как раз хотел спросить вот по этому слайду. Тетрабутиламмоний фторид у вас был товарный продукт?

Сиражетдинова Н.С.:

Да.

д.х.н. В.В. Бардин:

Дело в том, что тетрабутиламмоний фторид – это термически не стабильное соединение, которое разлагается при температуре -30°C по Гофману. А товарный продукт – тетрагидрат или дигидрат, и он вполне стабилен. Он продается сам по себе в виде кристаллов или раствора в тетрагидрофуране. Судя по тому, как тетрагидрофуран в варианте А у Вас не фигурирует, то вы просто взяли тетрабутиламмоний фторида гидрат и у Вас естественно всё прошло гладко и хорошо, как обычно делают эту реакцию десилилирования. Поэтому мой вопрос такой, Вы брали коммерческий продукт

Сиражетдинова Н.С.:

Да, коммерческий продукт.

д.х.н. В.В. Бардин:

Значит это был дигидрат?

Сиражетдинова Н.С.:

Да.

д.х.н. В.В. Бардин:

У Вас на слайде почему-то этой воды не оказалось. А так всё нормально. Вот и ответ на вопрос, откуда берется протон.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН К.П. Волчо:

У меня вопрос. Как хинонный фрагмент влияет на реакции Соногаширы, Сузуки в сравнении с обычным фенолом.

Сиражетдинова Н.С.:

В случае с 2-замещенными антрахинонами гидроксигруппа оказывает влияние на получение продуктов реакции, потому что мы предполагаем, что происходит координация при каталитическом цикле, когда между бромом встраивается палладий и присоединяется фенильный или фенилэтинильный заместитель. Мы предполагаем, что происходит координация, за счёт чего увеличивается выход продуктов реакции по сравнению с антрахиноном. Выходы в реакциях Соногаширы выше на 10-15%.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН К.П. Волчо:

Можно слайд 21. На предыдущем слайде Вы долго подбирали температуру, время реакции. На 22-ом слайде какое время реакции?

Сиражетдинова Н.С.:

Все реакции проходили в течение 30-45 минут. В данном случае наблюдается только циклический продукт реакции Манниха и увидеть сам ациклический продукт Манниха нам не удалось, даже при проведении в течение 15 минут.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН К.П. Волчо:

Что мешало провести реакцию 2 часа, чтобы получить больше фурана или он не нужен был?

Сиражетдинова Н.С.:

Нам больше интересен был продукт Манниха, а продукт его циклизации мы считаем, как побочный.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН К.П. Волчо:

И последний вопрос. Вы не смотрели остаточное количество палладия в ваших веществах? Это всегда большая проблема для фармацевтической промышленности - палладий катализируемые реакции, потому что очень тяжело отмыться от палладия.

Сиражетдинова Н.С.:

Нет.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН К.П. Волчо:

Спасибо. Думаю, что вопросов достаточно. Мы переходим к следующему пункту, а именно – к выступлению научного руководителя.

Научный руководитель, д.х.н. Э.Э. Шульц:

Нафиса Сафуановна появилась у нас в институте после окончания Югорского государственного университета. Поскольку она там занималась у Любовь Степановны Клименко (сидящие здесь в зале ее знают, она была нашим сотрудником) антрахинонами, и поэтому в нашем случае ничего не оставалось, как выбрать эту тему и посмотреть гидроксизамещенные антрахиноны в растительном плане. И поскольку у нас в лаборатории был специалист по антрахинонам, то, конечно, эта работа у нас пошла хорошо. Нафиса Сафуановна проявила себя, вообще, достаточно таким упорным сотрудником. Представленная работа – это то, что ей удалось выполнить за 4 года аспирантуры. В это же время она освоила много теоретических курсов, которые для нее ранее совершенно не были знакомы. Нужно сказать, что к настоящему времени она является сформировавшимся специалистом, который достоин присуждения степени кандидата химических наук.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН К.П. Волчо:

Спасибо, теперь Ольга Анатольевна ознакомит нас с заключением организации.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. О.А. Лузина:

Сначала я ознакомлю Вас с заключением организации, в которой выполнялась диссертация: Новосибирский институт органической химии. В заключении указано, что соискатель Сиражетдинова Нафиса Сафуановна работает с сентября 2017 г в институте в должности м.н.с. лаборатории медицинской химии. Нафиса Сафуановна в 2017 г окончила Югорский государственный университет по специальности «Фундаментальная и прикладная химия» с «отличием» и с 15 сентября до времени выпуска заключения обучалась в очной аспирантуре НИОХ СО РАН. Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2021 г Новосибирским институтом органической химии. Тема диссертационной работы утверждена на заседании ученого совета протокол №8 10 октября 2017 г. Научным руководителем является д.х.н., профессор Шульц Эльвира Эдуардовна, которая занимает должность заведующего лабораторией медицинской химии. На заседании семинара зачитан отзыв рецензента на диссертационную работу к.х.н., научного сотрудника лаборатории магнитных явлений института химической кинетики и горения СО РАН Степанова Александра Александровича. Отзыв положительный. В заключении указано, что диссертационная работа Нафисы Сафуановны обладает актуальностью, и поскольку актуальна разработка селективных методов модификации гидроксидантрахинонов и последующее изучение биологической активности новых производных представляет важную и актуальную задачу. Также в заключении указаны научная новизна работы, которая по сути совпадает с выводами диссертации, ее теоретическая, практическая значимость, которая заключается в выявлении соединений с высокой селективной цитотоксической активности к определенным опухолевым линиям клеток. В заключении указано, что в ходе выполнения работы использовались современные методы органического синтеза, а также современные физико-химические методы в установлении структуры и чистоты химических соединений. Высокая достоверность полученных результатов обеспечена тщательностью выполнения экспериментов и использованием современных физико-химических методов исследования в установлении структур, полученных соединений. Диссертационная работа соответствует специальности 1.4.3 — органическая химия. По теме диссертационной работы опубликовано 2 статьи в рецензируемых международных изданиях, индексируемых в системе Web of Science и тезисы 3 докладов на российских и международных конференциях. Во всех публикациях вклад внесенный соискателем в химическую часть исследования, выполнение экспериментальной работы, обсуждение результатов химического эксперимента и подготовка материалов к публикации является основным. Представленные в работе результаты получены автором или при его непосредственном участии. Соискателем осуществлены поиск, анализ и обобщение научной литературы по теме диссертации, планирование и проведение всех химических экспериментов, хроматографическое разделение реакционной смеси, выделение новых индивидуальных соединений, а также их структурная идентификация. Автором внесен существенный вклад в формирование общего направления работы и подготовка научной публикации по теме исследования. Соискатель осуществлял подготовку всех публикаций к печати и представлял доклады по теме диссертационной работы на научной конференции. За время выполнения диссертационной работы Нафиса Сафуановна также занималась педагогической практикой, была руководителем курсовых работ студентов 2 курса. Семинар заключает, что диссертационная работа рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности органическая химия.

Заключение принято на заседании семинара Отдела медицинской химии НИОХ СО РАН. На заседании присутствовало 42 человека, в том числе 20 кандидатов наук и 9 докторов наук. За – 42. Протокол №3 от 14 июля 2021 г. Заключение подписано председателем семинара Салахутдиновым Нариманом Фаридовичем и секретарем семинара Кильметьевым Александром Сергеевичем и утверждено и.о. директора НИОХ СО РАН Суловым Евгением Владимировичем.

Далее по регламенту я должна вас ознакомить с отзывом ведущей организации. Ведущей организацией у нас является Институт нефтехимии и катализа – обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра РАН. Ведущая организация отмечает, что важная роль лекарственных агентов, содержащих антрахиноновый остов, хорошо известна. 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. Это свидетельствует об актуальности работы Сиражетдиновой Нафисы Сафуановны. Также об актуальности исследования свидетельствует поддержка работы грантами РНФ и РФФИ. Ведущая организация заключает, что диссертация написана в классическом стиле, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы и главу, содержащую результаты испытаний синтезированных диссертантом соединений. Текст работы изложен на 130 страницах. Список цитируемой литературы содержит ссылки на 145 работ. Литературный обзор включает две части. В первой, рассмотрены структуры растительных гидроксизамещенных антрахинонов. Во второй, превращения гидроксиантрахинонов. Диссертант на основании литературного обзора делает вывод о важности развития исследования по созданию селективных методов модификации гидроксиантрахинона. Основное содержание диссертации изложено в главе «Обсуждение результатов». Далее ведущая организация подробно описывает содержание этой главы. Отмечает особенно, что важным результатом полученным диссертантом является разработка эффективных методов синтеза замещенных гидроксиантрахинонов. Также заслуживает внимание усилия автора, направленные на разработку селективных методик получения 1-гидроксиантрахинонов, содержащих аминопропаргильные заместители. Также отмечается, что конденсированные антрафураны с дополнительной замещенной по атому азота аминометильной функцией весьма интересны в плане изучения биологической активности. В отзыве ведущей организации указано, что работа безусловно обладает практической значимостью, поскольку проведено тестирование синтезированных автором соединений в отношении цитотоксической активности, а также получены результаты изучения *in silico* связывания с G квадруплексами ДНК. Чрезвычайно важным является обнаружение высокой селективности цитотоксичности целового ряда синтезированных производных. Ведущая организация также отмечает, что применение и умелое использование современных методов идентификации и анализа структуры органических соединений обеспечивает достоверность полученных данных. Автореферат выдержан по форме и объёму, аккуратно оформлен в соответствии с требованиями по оформлению авторефератов и отражает основные положения диссертационной работы. Ключевой

раздел – замечания. В работе Сиражетдиновой Н.С. 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 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 внутримолукулярной 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.

На основании вышеизложенного можно констатировать, что диссертационная работа Сиражетдиновой Н.С. представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение задачи по синтезу замещенных гидроксиантрахинонов. И соответственно, 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, 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 человека. Заключение подписано Ибрагимовым Асхатом Габдрахмановичем, д.х.н. по органической химии, профессором, зав. Лабораторией гетероатомных соединений ИНК УФИЦ РАН, главным научным сотрудником. Заключение утверждено директором ИНК УФИЦ РАН Сабировым Д.Ш.

Сиражетдинова Н.С.:

1) Принципиальным отличием нашей методики от методики для эмодина является в первую очередь использование количества борной кислоты, так как в данном случае мы использовали 1.2 эквивалента борной кислоты, это является более дешевым процессом по сравнению с тем, если использовать 4 эквивалента борной кислоты. Также брали в меньшем количестве катализатор трифенилфосфинпалладия и брали более сильное основание по сравнению с литературной методикой. Мы реакцию проводили в присутствии тетрабутиламмоний бромида.

	Методика для эмодина	Наша методика
Кол-во борной кислоты	4 экв.	1.2 экв.
Количество катализатора	0.2 экв.	0.12 экв.

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$		
Растворитель	Водно-спиртовой толуол	Водный толуол
Основание	NaHCO_3	K_2CO_3
ТВАВ	-	+
Температура	80 °С	100 °С

2) В литературе имеются примеры, в которых галогензамещенный антрахинон вступал в реакцию Соногаширы с фенилацетиленом. Мы показали, что в приведенных в статье условиях, наши объекты не реагируют. Нами подобраны условия для протекания данной реакции.

3) Поскольку в качестве катализатора мы использовали дихлорбис(трифенилфосфин) палладий, нам необходимо было использовать избыток фенилацетилена для получения нольвалентного палладия в качестве катализатора. В свою очередь, в результате этого превращения часть фенилацетилена превращалась в продукт окислительной димеризации.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН К.П. Волчо:

Спасибо. Теперь отзывы на автореферат, их поступило 7 штук, сейчас Ольга Анатольевна озвучит.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. О.А. Лузина:

Как уже сообщалось, семь отзывов на автореферат.

Первый отзыв от д.х.н., доцента, старшего научного сотрудника Института технической химии УрО РАН Глушкова Владимира Александровича отзыв положительный без замечаний.

Следующий отзыв – отзыв Ишмуратова Гумера Юсуповича, зав. Лабораторией биорегуляторов насекомых, главного научного сотрудника ФГБУН «Уфимского института химии УФИЦ РАН», отзыв положительный без замечаний.

Отзыв на автореферат подписан с.н.с. лаборатории фармакофорных циклических систем Уфимского института химии РАН Файзуллиной Лилией Халитовной и зав. лабораторией фармакофорных циклических систем Уфимского Института химии РАН, д.х.н., профессора Валеевым Фаридом Абдулловичем, отзыв положительный без замечаний.

Отзыв подписанный деканом факультета химии Российского Государственного Педагогического Университета им. А.И. Герцена, д.х.н., доцентом Макаренко Сергеем Валентиновичем и доцентом кафедры органической химии, к.х.н. Байчуриным Русланом Измаиловичем, отзыв положительный. При прочтении автореферата возникли следующие вопросы и замечания:

1) На с. 7 указано, что ранее проводилась реакция бромирования 1-гидроксиантрахинона бромом (1.55 экв.) в уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия. В таблице 1 в

указанных условиях показано образование смеси продуктов моно- (55%) и дибромирования (40%). Как это соотносится с литературными данными?

2) В автореферате встречаются опечатки и неудачные выражения: в автореферате отсутствует таблица 3; С.18 в схеме 18 надо заменить «27а» на «23а»; С.19 заменить «Cu(I)-катализируемого» на «Cu(II)-катализируемого» [в качестве катализатора в этом случае использовался $\text{Cu}(\text{OAc})_2$]; С.20 заменить «таблице 9» на «таблице 8» (таблицы 9 нет в автореферате), С.23 для ссылки 1 необходимо было привести номер статьи «2547», а не диапазон страниц, так как в журнале *Molecules* нет сквозной нумерации страниц в номере.

Высказанные вопросы и замечания не умаляют научную значимость и очевидны достоинства прекрасно выполненного диссертационного исследования.

Следующий отзыв подписан ведущим научным сотрудником лаборатории Тонкого органического синтеза ФГБУ науки Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, д.х.н., доцентом Моисеевым Сергеем Константиновичем, отзыв положительный. В качестве замечания к тексту автореферата следует сказать, что в таблице 1 (стр.7) автору правильнее было бы указать не избыток используемого в качестве реагента Br_2 , а введенное в реакцию количество эквивалентов этого реагента, подобно тому, как это сделано далее в тексте автореферата для других реагентов в аналогичных случаях.

Следующий отзыв на автореферат подписан д.х.н., профессором, директором ФГБНУ «Научно-исследовательского института по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе» Щекотихиным Андреем Егоровичем. Отзыв положительный, несмотря на высокий уровень результатов научного исследования, следует несколько замечаний и вопросов к автореферату.

1) Написание диссертации следует проводить в безличной форме, так как такие местоимения как «мы» вносит неясность во вклад самого автора в работу.

2) На схеме 9 представлена реакция кросс-сочетания 4-бромпроизводного 2-арил-1-гидроксиантрахинона с арилборной кислотой и сделан вывод о том, что донорный заместитель способствует активации брома в 4-положении и увеличению выхода продукта. Однако на схеме 8 в ходе реакции 2,4-дибром-1-гидроксиантрахинона с арилборной кислотой выделен продукт моно-замещения по 4 положению антрахинона 14, в то время как 4-бром-1-гидроксиантрахинон и вовсе не вступает в данную реакцию. Таким образом, возникает несоответствие с тем, что бром, как известно, является слабой электронакцепторной группой, и его наличие во 2-м положении антрахинона позволяет провести реакцию арилирования в 4-положении, а отсутствие заместителя в положении 2 не приводит к образованию продукта кросс-сочетания.

3) Автор реферата на стр. 16 пишет о том, что взаимодействие 1-гидрокси-4-этинилантрахинона с вторичными аминами и формальдегидом было изучено в присутствии различных источников одновалентной меди, однако, в таблице и на схемах реакции идут в присутствии меди (II).

4) На страницах 17 и 19 происходит дублирование реагента формальдегида и его модификаций на схеме и в условиях.

5) В выводе номер 5 целесообразно указать конкретные соединения, которые оказались перспективными для дальнейшего изучения, а в тексте автореферата привести данные об антипролиферативной активности соединений лидеров. В этом выводе также указано, что действие полученных антрахинонов аналогично действию доксорубина, однако, про изучение механизма действия ничего не было сказано.

6) Автореферат содержит незначительное количество опечаток, стилистических ошибок.

При этом отзыв положительный.

И последний отзыв на автореферат подписан зав. кафедрой органической химии ФГАОУВО «Национального исследовательского «Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского», д.х.н. Федоровым Алексеем Юрьевичем и старшим преподавателем кафедры органической химии, Химического факультета, к.х.н. Отвагиным Василием Федоровичем. Отзыв положительный. При чтении автореферата возникли дискуссионные вопросы и комментарии:

1) Хотелось бы увидеть более подробную информацию о биологической активности синтезируемых молекул, а также комментарии о том, какие химические модификации гидроксидантрахинона наиболее перспективны для улучшения противоопухолевых свойств.

2) Чем обусловлен выбор арильных или этинильных (арилэтинильных) заместителей для модификации антрахинонов, какие фармакофорные эффекты известны для подобных фрагментов в процессах ингибирования клеточной пролиферации? Как изменяется противоопухолевая активность для аминзамещенных антрахинонов?

На этом всё. Ответьте, пожалуйста, на вопросы.

Сиражетдинова Н.С.:

Ответами на вопросы Сергея Валентиновича Макаренко и Руслана Измаиловича Байчурина будут следующие:

1) По литературным данным образуется смесь двух продуктов: 1-гидрокси-2,4-дибром- и 4-бромантрахинона. При проведении данной реакции образуется смесь 1-гидрокси-2,4-дибром- и 2-бромантрахинона, причем 1-гидрокси-4-бромантрахинон не наблюдается даже в следовых количествах.

2) Со всеми замечаниями согласна.

С замечанием Моисеева Сергея Константиновича согласна.

1) Согласна с замечанием Щекотихина Андрея Егоровича. Личный вклад соискателя указан в начале диссертационной работы.

2) Мы предполагаем, что 4-бром-1-гидроксидантрахинон не вступает в данные превращения, поскольку у него отсутствует арильный заместитель во втором положении.

Что касается 2,4-дибром-1-гидроксидантрахинона, то в его случае, очевидно, что набор продуктов реакции зависит от природы борной кислоты. Этот вопрос требует дополнительного изучения.

3) Одновалентная медь образуется в ходе реакции, при взаимодействии ацетата меди (II) с формальдегидом.

4) С замечанием согласна.

5) Да, согласна с замечанием, можно было указать конкретные соединения. Механизм действия мы не изучали, но, известно, что митоксантрон ингибирует топоизомеразы $\text{II}\alpha$ и $\text{II}\beta$ ДНК. Для арилзамещенных антрахинонов был выполнен докинг в сайт связывания топо $\text{II}\beta$ *in silico*. Для аминопропаргилзамещенных антрахинонов был выполнен докинг новых соединений и ММ41 в структуру G-4-квадруплекса.

б) Согласна с замечанием.

Так как в последнем отзыве оба вопроса между собой пересекаются, я дам один развернутый ответ. Зная, что молекула книфолона содержит арильную группу, мы решили изначально модифицировать 1-гидроксиантрахинон путем введения различных арильных заместителей. Как выяснилось, для улучшения противоопухолевых свойств наиболее перспективно вводить метоксифенильную, дифторфенильную группу в молекулу антрахинона. Арилэтильные заместители (фенилэтинил-, 4-фторфенилэтинил-, 4-метоксифенилэтинил-, этил-2-ацетиамидо-5-этинилбензоат) по положениям С-2 или С-4 были не токсичными для опухолевых клеток. Удаление ароматического кольца от антрахинона этильной группой привело к значительному снижению противораковой активности. Более перспективными соединениями оказались азотсодержащие производные, замещенные по атому азота пропаргильные производные антрахинона. Их активность мы сравнивали с имеющимися литературными данными прежде всего с азотсодержащими и азотзамещенными производными, например, митоксантрон. Мы нашли, что удлинение на CN_2 -группу приводит к уменьшению токсичности по отношению к нормальным клеточным линиям в 4-10 раз. Результаты были показаны в докладе.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН К.П. Волчо:

Спасибо, присядьте. Теперь мы переходим к заслушиванию официальных оппонентов. Оба оппонента присутствуют. И первым оппонентом является д.х.н., профессор кафедры биологии, химии и экологии Красноярского государственного педагогического университета им. В.П. Астафьева Горностаев Леонид Михайлович.

Оппонент д.х.н. Горностаев Л.М.:

Уважаемые коллеги, я хотел сказать большое спасибо Елене Григорьевне, а также Эльвире Эдуардовне за приглашение быть оппонентом вот по этой работе. Что касается работы, я с ней достаточно подробно ознакомлен и хочу сказать, что работа выполнена в очень интересном направлении и в этом смысле достаточно знакома и мне в каком-то смысле. Дело в том, что где-то 20 лет назад из Красноярского края из горных районах мы получили ревеня. По этой теме появляется всё больше и больше новых работ и в Китае, и в Индии, и в западных странах. Одни готовы выделять эмодин из коры дерева, другие готовы заниматься синтезом. Но синтез очень трудоемкий там, в том смысле дорогие реактивы и, в том числе, получается очень много стадий. Работа очень интересная. Работа построена классическом стиле, число публикаций и ссылок полностью соответствует уровню работы. Мне очень понравилось, что имеется много современных ссылок. Очень понравился обзор литературы, который состоит из двух частей. Обсуждение результатов тоже делится на две части. Одна часть – синтетическая, а другая – медицинская. Тут тоже возник небольшой вопрос, что многие испытанные вещества оказались на уровне

доксорубицина. Странно, почему по этим испытаниям нет публикаций по этой теме. Может будет в будущем, может можно запатентовать какие-то вещества, по крайней мере самые перспективные. Что говорить о содержании работы: получены новые исходные вещества, дальше проведена модификация 1-гидроксиантрахинона (получение бром- и йодпроизводных). Далее все испытывалось на введение различных заместителей: этилирование, введение арильных заместителей. Я видел, что автором широко использовалась реакция Сузуки-Мияуры. Перебирались разные условия, разные катализаторы, чтобы получить хорошие результаты. В большинстве случаев это удалось. Очень приятно использование в качестве этинильного производного триметилсилильного ацетилен, который позволял перейти к этинилзамещенным производным 9,10-антрахинона. В целом, повторяю: работа соответствует требованиям. и заслуживает присуждения диссертанту искомой степени, но всё-таки я хотел сделать несколько замечаний.

1) В диссертации встречаются опечатки, неудачные выражения, например, на стр. 22 и на других страницах говорится, что «происходит образование» каких-либо продуктов.

2) На стр. 10 говорится, что образование агликонов из антрахиноновых гликозидов происходит в результате окислительного процесса, а не обычного гидролиза.

3) На стр. 58 указано, что превращения 1-гидрокси-2-триметилсилилэтинил-9,10-антрахинона под действием тетрабутиламмоний фторида протекает по-разному в метиленхлориде и ТГФ. Почему?

4) На стр. 60 схема 71, табл. 7 говорится, что циклические амины реагируют по Манниху с 1-гидрокси-4-этинил-9,10-антрахинонами хуже, чем ациклические. Между тем выход продукта аминометилирования 2-метилпирролидина составляет 85%. Возможно, реакции с циклическими аминами протекают быстро, но малый выход объясняется образованием побочных продуктов.

5) Однореакторный синтез продукта 245 (стр. 61) протекает с выходом 23%. Имеет ли смысл приводить это в выводах (п. 3)?

В обсуждении результатов (стр. 46–47) приводятся данные о получении 1-гидроксигалогенантрахинонов усовершенствованными автором способами, однако в экспериментальной части усовершенствованные методики не приводятся.

Указанные замечания не снижают общего впечатления о диссертационной работе Н.С. Сиражетдиновой.

Представленная работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, а ее автор Нафиса Сафуановна Сиражетдинова заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН К.П. Волчо:

Спасибо. Прошу ответить на вопросы.

Сиражетдинова Н.С.:

- 1) Да, я согласна с замечанием Леонида Михайловича, по-видимому, требовалось использование термина «образуется».
- 2) Это опечатка, согласна с замечанием, это обычный гидролиз.
- 3) Возможно, в хлористом метилена имелись следы хлороводорода, которые способствуют циклизации.
- 4) Возможно, в данной реакции за выход продукта реакции отвечает не конкретно природа амина (ациклический/циклический), а эффективный объем заместителя амина. Данный вопрос интересен и требует более детального изучения.
- 5) Однореакторный синтез предусматривает выделение целевого продукта только на последней стадии, что обуславливает экономию времени и реактивов.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН К.П. Волчо:

Вы удовлетворены?

Оппонент д.х.н. Горностаев Л.М.:

Да.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН К.П. Волчо:

И следующий оппонент у нас к.х.н. Степанов Александр Александрович, научный сотрудник лаборатории магнитных явлений Института химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН.

Оппонент к.х.н. Степанов А.А.:

Здравствуйте. Когда меня попросили быть оппонентом диссертации Нафисы, я честно признаюсь, обрадовался. Дело в том, что, как и Нафиса я свои шаги в химии начинал тоже с 9,10-антрахинонов у Леонида Михайловича. Когда я прочитал работу, я остался доволен. Дело в том, что ход автора он заключается в использовании зарекомендовавших себя методов органического синтеза. Но как часто бывает, она столкнулась с ограничениями, связанными с природой 9,10-антрахинона. И столкнувшись с ними, она обходила, ставя перед собой правильные вопросы и успешно преодолевая эти ограничения. Это с помощью варьирования положения в 9,10-антрахиноне. Подбором условий реакции – аминов, источника меди (I), растворителей. Вы всё это видели. Добавлю, что в работе перечень этих условий он сильно больше, чем было показано здесь. И в этом смысле работа была полезна для меня, для расширения моих представлений о природе 9,10-антрахинона в реакциях, которые проводила Нафиса. Я не буду останавливаться на самой работе, мы ее все слышали, скажу лишь, что я рецензировал ее на предзащите, высказал там свои вопросы. Нафиса на них ответила, обоснованными были ответы. При повторном прочтении я увидел пару замечаний, которые касаются скорее восприятия работы.

1) Не всегда понятно, к какому номеру относится тот или иной заместитель. Например, на стр. 19 в схеме 10 указаны вещества 35а-г и расписаны их выходы, а ниже приведены заместители, но уже к конкретному номеру (35а или 35б, например). То же самое на стр. 20 в схеме 12.

2) Не всегда удобным для чтения схемы может быть обозначение веществ только порядковым номером, без структуры. Например, на стр. 56 в схеме 67 в качестве

исходного соединения используется бромид 178. Но структура этого бромида приведена на стр. 48.

Указанные замечания носят непринципиальный характер и не снижают общей высокой научной оценки диссертации. Ещё скажу, что работа написана в соответствии, в классическом стиле. И у меня сложилось впечатление, что Нафиса является квалифицированным специалистом, несомненно достойна присуждения ученой степени к.х.н. Я призываю совет поддержать работу. На этом у меня всё, спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН К.П. Волчо:

Спасибо, пожалуйста, ответы.

Сиражетдинова Н.С.:

С замечаниями Александра Александровича согласна.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН К.П. Волчо:

Спасибо, присядьте. Теперь пришло время у нас к общей дискуссии. Кто хочет выступить?

д.х.н. В.Е. Платонов:

Хотел бы несколько слов сказать про работу. В целом мне работа понравилась. Соискатель выполнил очень большой синтетический объём работы, я просто пролистал автореферат и изумился, сколько соединений там было сделано. То есть, мало того, что она занимается химией антрахинонов, это отдельная очень непростая химия, она требует отдельных знаний в этой области и не все химики-органники хорошо этими знаниями владеют. И поэтому для получения тех или иных соединений, для осуществления реакций ей потребовались знания вот этой химии, кроме этого ей потребовались знания различных методов, особенно современных: реакции Сузуки, реакции Соногаширы, для достижения цели для получения вот этого большого количества соединений, чтобы потом оценить их фармакологическую активность. Я пожелал бы, если соискатель будет и далее работать в этом направлении, то побольше использовать фторированные соединения – соединения содержащие фтор или трифторметильную группу. Это было бы замечательно. В этой связи лично у меня нет никаких сомнений, что мы можем присудить степень кандидата химических наук соискателю сегодня.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН К.П. Волчо:

Спасибо, как раз фтор хорошо сказывается на биологическую активность.

д.ф.-м.н. Е.Г. Багрянская:

Я тоже хотела бы сказать, что вот вы знаете дискуссия была больше часа и Нафиса очень достойно отвечала. И мне кажется, та производная из чего она стартовала, и то, в какого специалиста она превратилась, это все мы увидели, это очень здорово для института. Мы очень надеемся, что Вы у нас будете долго работать и успешно, так что я считаю это очень хорошо и прошу всех поддержать эту работу. Очень хорошая работа.

д.х.н. А.В. Иванов:

Спасибо коллеги. Но я должен сказать, что, любая молекула особенная и она требует особенного отношения. Я ждал, что Елена Григорьевна скажет: нитроксильные радикалы тоже неплохо бы добавлять. Но академик Трофимов – мой учитель, председатель нашего диссовета, он всегда подчеркивает, что в кандидатских диссертациях ключевой акцент, который мы должны делать, должен быть не на работе, а на соискателе. Мы знаем Эльвиру Эдуардовну все, и то как Эльвира Эдуардовна умеет улучшать свойства природных соединений, это класика, причём я много где бываю: в Улан-Уде, Уланбаторе. Все ссылаются на Эльвиру Эдуардовну, везде она работает и везде эта школа. Мне кажется, не осталось биологически активных соединений, во всяком случае в Азиатской части нашей страны и соседних государств, и Казахстан, безусловно, где всё уже улучшено с использованием инструментария разработанного в этой школе и в новосибирском ИОХе. И здесь очень важно сказать, что сегодня у меня возникло очень четкое, стойкое понимание того насколько наша соискательница сама действительно пропустила эту работу через себя и понимает то, чем она занимается. Это видно по дополнительным слайдам, это видно даже по тем моментам когда она волнуется не до конца отвечает, что она знает ответ, просто заволновалась. Вот это, с моей точки зрения, ключевой аргумент, почему, например, я буду голосовать точно за эту работу и призываю к этому диссовет. Спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН К.П. Волчо:

Спасибо. Ещё кто-то хочет что-нибудь сказать? Я думаю достаточно. Достаточно очевидно, что работа состоялась. Безусловно, есть куда идти в области медицинской химии и фармакологии, перспективность в движении в этом направлении после выполнения этой работы очевидна. Я буду голосовать «за» и призываю всех остальных делать также. Но сейчас заключительное слово соискателю.

Сиражетдинова Н.С.:

Я в первую очередь хочу сказать «спасибо» своим родителям за всю их любовь и поддержку в любом моём начинании. Хочу сказать спасибо Клименко Любовь Степановне за то, что она меня вырастила в Югорском государственном университете. Вместе с Эльвирой Эдуардовной я уже здесь выросла, как химик-органик. Если у Любовь Степановны я была ещё птенчиком, цыпленочком, то у Эльвиры Эдуардовны я уже стала более уверенной, более самостоятельной во многих вопросах. Также я хочу сказать «спасибо» своим друзьям, близким и родным – это Таратайко Андрею Игоревичу, Финке Анастасии Олеговне, Кошиной Анастасии Игоревне, а также хочу поблагодарить свою лабораторию медицинской химии за всю ту поддержку и помощь и, в принципе, институт, потому что при возникновении каких-либо вопросов у меня, никто не отказывался, всегда все помогали. Всем хочу сказать «спасибо».

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН К.П. Волчо:

Спасибо. Теперь у нас время подошло к голосованию. Ольга Анатольевна сейчас скажет, кто у нас попал в счетную комиссию. Она уже готова. Это Тихонов Алексей Яковлевич, Макаров Александр Юрьевич и Яровая Ольга Ивановна. Кто за то, чтобы утвердить такой состав комиссии. Кто против? Воздержался? Тогда счетной комиссии можно приступить к работе.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН К.П. Волчо:

Комиссия готова огласить результаты. Алексей Яковлевич, пожалуйста.

А.Я. Тихонов:

Итак, комиссия закончила работу. Состав комиссии: Тихонов А.Я., Макаров А.Ю. и Яровая О.И.. Комиссия избрана для подсчета голосов при тайном голосовании по вопросу о присуждении Сиражетдиновой Нафисе Сафуановне ученой степени кандидата химических наук. Состав диссовета утвержден в количестве 21 человека. Присутствовало на заседании 16 членов диссовета, в том числе докторов наук по профилю рассматриваемой диссертации - 14. Всего роздано 16 бюллетеней. Осталось не роздано 5 бюллетеней. Результаты голосования по присуждению ученой степени к.х.н. Сиражетдиновой Нафисе Сафуановне: «за» - 16, «против» - 0, недействительных - 0. Вот таковы результаты, так что можно поздравить.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН К.П. Волчо:

Сначала нужно утвердить. Кто за утверждение протокола счетной комиссии? Единогласно «за». А теперь можно поздравить. Молодец!

Сиражетдинова Н.С.:

Спасибо!

Председатель диссертационного совета
д.х.н., проф. РАН

Ученый секретарь диссертационного совета
д.х.н.



Волчо К.П.

Лузина О.А.