

Утверждаю

и.о. директора Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки
Новосибирский институт
органической химии
им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения
Российской академии наук
к.х.н.



Е.В. Суслов

19 » июля 2021 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (ФГБУН НИОХ СО РАН).

Диссертация Сиражетдиновой Нафисы Сафуановны «Новые превращения производных 1-гидроксиантрахинона посредством катализируемых реакций кросс-сочетания и аминотилирования» выполнена в Лаборатории медицинской химии НИОХ СО РАН.

Соискатель Сиражетдинова Н.С. работает с сентября 2017 г. в должности младшего научного сотрудника в лаборатории медицинской химии НИОХ СО РАН.

В 2017 году окончила Югорский Государственный Университет по специальности «Фундаментальная и прикладная химия» с отличием, с 15 сентября 2017 г по настоящее время обучается в очной аспирантуре НИОХ СО РАН (приказ о зачислении № 68 от 15 сентября 2017 г.).

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2021 г. ФГБУН НИОХ СО РАН.

Тема диссертационной работы утверждена на заседании Ученого Совета НИОХ СО РАН (протокол №8 от 10 октября 2017 г.).

Научный руководитель – д.х.н., профессор Шульц Эльвира Эдуардовна занимает должность заведующей лабораторией медицинской химии НИОХ СО РАН.

Отзыв рецензента к.х.н., научного сотрудника лаборатории магнитных явлений института химической кинетики и горения им.В.В. Воеводского СО РАН Степанова Александра Александровича на диссертационную работу – положительный.

При обсуждении диссертационной работы на заседании семинара Отдела медицинской химии были заданы следующие вопросы:

Известны реакции кросс-сочетания Сузуки-Мияуры, Соногаширы с производными антрахинона. Насколько эти реакции, в том числе с галогенантрахиноном описаны? В чем особенности Вашего объекта, какова роль гидроксильной группы в химическом плане? Есть ли разница в химии между антрахиноном и гидроксиантрахиноном? Не лучше ли выводы давать в сравнении с антрахиноном без перечисления? Почему выполнены именно эти трансформации, именно эти заместители и именно в такие положения? Какие еще модификации по второму и четвертому положению 1-гидроксиантрахинона известны в литературе, кроме бромирования? На слайде 5 сказано, что провели оптимизацию. В чем заключалась оптимизация? Слайд 7: почему у соединения 8 выход не везде хороший? Какова роль растворителя? При увеличении времени реакции возможно конверсия увеличилась бы, реакция останавливается? Почему? В каком виде продукты 8-10 выделяются? Какова кислотность фенольной группы? На слайде 12 необходимо указать время реакции, если увеличить время реакции, будет ли достигаться полная конверсия? На слайде 15-16, почему гетероциклизация то идет, то не идет. Переходит ли 23 в 24? Слайд 7: реакции идут в присутствии воды, зачем везде используете аргон? Будет ли разница, если убрать аргон? Как отслеживали конверсию и соотношение продуктов? Почему нельзя записать ЯМР смеси? Есть ли продукты циклизации в литературе, наблюдал это кто-то, на каких примерах они были и могут ли сами продукты тетрациклические представлять интерес сами по себе? Сколько исходных галогенидов использовалось в работе? Слайд 11, почему реакция протекает сначала по положению С-2, и только потом по С-4? На слайде 13 ТВАВ использовали только с ДМФА. В каком виде уходят бром и йод, в составе чего в случае образования фурановых циклов? Слайд 20: однореакторный синтез. Как сопоставим выход продукта по сравнению с постадийным превращением. Из слайда 23 не понятна активность соединений, их цитотоксичность. Слайде 5-6: почему не синтезировать смешанные бром, иодантрахиноны, у вас есть иодиды, которые могут быть легко пробромированы. В реакциях Манниха в каком виде существует соединение 30, в каком виде оно выделяется? Может ли пойти реакция Манниха по положению С-2? Не отмечалось ли образование монобромпроизводного в *пара*-положении к гидроксигруппе? Слайд 11: как доказали, что монозамещение сначала

проходит по положению С-2? Проведено сравнение активности Ваших соединений с доксорубицином, лучше они получились или хуже?

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Поиск веществ, эффективных в лечении различных видов опухолей, обладающих при этом высокой избирательностью к раковым клеткам и низкой токсичностью для живого организма в целом, а также способностью модулировать функционирование системы комплемента, активно ведется среди соединений антрацендионного ряда. Диссертационная работа Сиражетдиновой Н.С. посвящена направленной модификации доступного соединения 1-гидрокси-9,10-антрахинона с помощью реакций кросс-сочетания 2-бромзамещенных-, 4-бромзамещенных или 2,4-дибромзамещенных с арил(гетарил)борными кислотами, а также трехкомпонентной Cu(I)-катализируемой реакции 2-этинил- или 4-этинил- замещенных 1-гидрокси-9,10-антрахинонов с вторичными аминами и формальдегидом. Предложены эффективные подходы к синтезу 2-арилзамещенных, 4-арилзамещенных и 2,4-диарилзамещенных 1-гидроксиантрахинонов, а также замещенных по атому азота 2-(3-аминопропинил)- и 4-(3-аминопропинил)-1-гидрокси-9,10-антрахинонов, а также 2-аминометилантра[1,2-*b*]фуран-6,11-дионов.

Актуальность темы

Производные природных и синтетических 9,10-антрахинонов охватывают широкий спектр биологической активности и молекула антрацендиона является важной привилегированной структурой.

Исследования в области химии функционализированных антрахинонов приводятся в двух основных направлениях: развитие синтетических подходов к построению антрахинонового ядра и создание методов направленной модификации доступных 9,10-антрахинонов. Перспективным методом модификации антрахинонов являются Pd-катализируемые реакции образования С-С-связи. Использование в реакциях кросс-сочетания гидроксизамещенных антрахинонов ограничивается модификациями трифторметилсульфонилокси- или галогензамещенных производных ализарина, пурпурина и эмолина. В связи с этими, разработка селективных методов модификации структуры доступного 1-гидрокси-9,10-антрахинона с направленным введением арильных, алкинильных или замещенных по атому азота пропаргильных заместителей посредством применения на ключевой стадии Pd-катализируемых реакций кросс-сочетания галогензамещенных 1-гидрокси-9,10-антрахинонов и Cu(I)-катализируемой реакции Манниха этинилзамещенных 1-гидроксиантрахинонов со вторичными аминами и

формальдегидом и последующее изучение биологической активности новых производных представляет важную и актуальную задачу.

Научная новизна работы

Разработаны подходы к синтезу 2-арил-, 4-арил(гетарил)-1-гидрокси-9,10-антрахинонов и 2,4-диарилзамещенных 1-гидрокси-9,10-антрахинонов на основе реакции Сузуки-Мияуры бром- или дибромзамещенных 1-гидроксиантрахинонов с арил(гетарил)-борными кислотами. Показано, что наибольший выход продуктов реакции достигается при проведении реакции в водном толуоле в присутствии каталитического количества тетракис-(трифенилфосфин)палладия, добавки тетрабутиламмоний бромида и основания триэтиламина.

Найдено, что 1-гидрокси-4-иодантрахинон легко реагирует с терминальными фенилацетиленами в присутствии иодида меди (I), дихлорбис(трифенилфосфин)палладия, триэтиламина и добавки тетрабутиламмоний бромида с образованием с высоким выходом 4-арилэтинил-1-гидрокси-9,10-антрахинонов. Показано, что реакция Соногаширы 2-бром-1-гидроксиантрахинона с фенилацетиленом сопровождается образованием продукта циклизации – 2-фенилантра[1,2-*b*]фуран-6,11-диона. В результате стандартных превращений 1-гидрокси-2-триметилсилилэтинилантрахинона или 1-гидрокси-4-триметилсилилэтинилантрахинона синтезированы терминальные ацетилены антрахиноновой природы – 1-гидрокси-2-этинил- или 1-гидрокси-4-этинил-9,10-антрахиноны, представляющие широкие возможности для дальнейшей химической модификации.

Установлена высокая активность этинилзамещенных 1-гидрокси-9,10-антрахинонов и Cu(I)-катализируемой реакции Манниха со вторичными аминами и формальдегидом. Показано, что взаимодействие 1-гидрокси-2-этинилантрахинона с формалином и вторичными аминами в присутствии Cu(I) 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 природы амина и условий реакции.

Теоретическая значимость работы

Полученный комплекс экспериментальных данных вносит существенный вклад в теоретические представления о диапазоне реакционной способности 1-гидрокси-9,10-антрахинонов и создании эффективных последовательностей для получения их новых функционально-замещенных производных. Выявлены закономерности реакций кросс-сочетания (Сузуки-Мияуры и Соногаширы) галогензамещенных производных антрахинонов.

Практическая значимость работы

Широкое варьирование реагентов и условий реакций привело к созданию химических библиотек ранее неизвестных биологически активных соединений.

В институте цитологии и генетики СО РАН получены данные по цитотоксичности (ингибированию роста опухолевых клеток человека) 26 новых арилзамещенных 1-гидрокси-9,10-антрахинонов и 16 новых 4-(аминопропинил)-1-гидрокси-9,10-антрахинонов на клеточных линиях глиобластомы, рака простаты и рака груди. Выявлена группа арил- и диарилзамещенных 1-гидрокси-9,10-антрахинонов, ингибирующая активность которых в отношении клеток глиобластомы SNB-19, рака молочной железы MDA-MB-231 и рака простаты DU-145 была на уровне доксорубина. Избирательной цитотоксичностью в отношении опухолевых клеток глиобластомы и рака груди обладали соединения, содержащие пиперидиновые и 3-метилпирролидиновый заместители при атоме азота 4-(аминопропинил)антрахинонов. Новые производные 1-гидрокси-9,10-антрахинонов относительно безопасны по отношению к иммортализованным клеткам легочных фибробластов.

Полученные результаты по противоопухолевой активности синтезированных производных 1-гидрокси-9,10-антрахинона, доступность исходных веществ, приемлемые выходы и масштабируемость изученных превращений позволяют считать рассматриваемые подходы перспективными в дизайне новых фармакологических агентов.

Методология и методы исследования. В ходе выполнения работы использовались современные методы органического синтеза, в частности, реакции галогенирования, кросс-сочетания, техкомпонентные реакции сочетания. Разделение реакционных смесей, выделение и очистка соединений осуществлялись методами колоночной хроматографии и кристаллизации. В работе использовались физико-химические методы установления структуры и чистоты химических соединений: ИК-, УФ-, ЯМР спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения, поляриметрия.

Степень достоверности. Высокая достоверность полученных результатов обеспечена тщательностью выполнения экспериментов и использованием современных физико-химических методов исследования структур получаемых соединений. Строение всех впервые синтезированных веществ доказано методами ИК, УФ, ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения.

Диссертационная работа соответствует специальности 1.4.3 органическая химия.

Результаты могут быть использованы в научно-исследовательской практике ФГБУН НИОХ СО РАН, а также в лабораториях других 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 химии Дальневосточного отделения Российской академии наук (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).

Полнота опубликования результатов. По теме диссертационной работы опубликовано 2 статьи в рецензируемых международных изданиях и тезисы 3 докладов на российских и международных конференциях.

Статьи в рецензируемых журналах:

1. N.S. Sirazhetdinova, V.A. Savelyev, T.S. Frolova, D.S. Baev, L.S. Klimenko, I.V. Chernikov, O.S. Oleshko, T.A. Sarojan, A.G. Pokrovskii, E.E. Shults. 1 - Hydroxyanthraquinones Containing Aryl Substituents as Potent and Selective Anticancer Agents. – *Molecules*. – 2020. – V. 25. – N 11. – Article 2547.
2. N.S. Sirazhetdinova, V.A. Savelyev, D.S. Baev, T.S. Golubeva, L.S. Klimenko, T.G. Tolstikova, J. Ganbaatar, E.E. Shults Synthesis, characterization and anticancer evaluation of nitrogen-substituted 1-(3-aminoprop-1-ynyl)-4-hydroxyanthraquinone derivatives. *Med. Chem. Res.* – 2021. – V. 30. – N 8. – P. 1541-1556.

Материалы диссертационной работы представлены на конференциях:

3. Н.С. Сиражетдинова, Л.С. Клименко, В.А. Савельев, Э.Э. Шульц. Исследование реакции Сузуки в ряду бромпроизводных 1-гидроксиантрахинона. Сборник тезисов докладов Молодёжной научной школы-конференции "Актуальные проблемы органической химии" –2018. – С. 168. 09-16 марта 2018 г., п. Шерегеш, Россия (стендовый доклад).
4. Н.С. Сиражетдинова, Л.С. Клименко, В.А. Савельев, Э.Э. Шульц. Синтез арил(гетарил)замещенных 1-гидроксиантрахинонов по реакции Сузуки. Сборник тезисов докладов V Всероссийской студенческой конференции с международным участием, посвященной международному году Периодической таблицы химических элементов. – 2019. – С.73. 25-29 марта 2019 г., РГПУ им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия (устный доклад).

5. Н.С. Сиражетдинова, Л.С. Клименко, В.А. Савельев, Э.Э. Шульц. Синтез и превращения 4-алкинил-1-гидроксиантрахинонов Сборник тезисов Всероссийской научной конференции «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней». – 2020. – С. 84. Пансионат МГУ Красновидово, Россия (устный доклад).

Вклад соискателя в публикации. В публикациях 1-5 вклад, внесенный соискателем в химическую часть исследования (выполнение экспериментальной работы, обсуждение результатов химического эксперимента и подготовку материала 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 реакционных смесей, выделение новых индивидуальных соединений, а также структурная идентификация веществ с использованием спектральных данных. Автором внесен существенный вклад в формирование общего направления работы и подготовку научных публикаций по теме исследования. Соискатель осуществлял подготовку всех публикаций к печати и представлял доклады по теме диссертационной работы на научных конференциях.

Опубликованные работы достаточно полно отражают содержание диссертационной работы.

Во время выполнения диссертационной работы Сиражетдинова Н.С. проявила себя самостоятельным и квалифицированным исследователем. В период обучения в аспирантуре Сиражетдинова Н.С. занималась педагогической практикой, была руководителем курсовой работы студентов 2-ого курса ФЕН НГУ Соковикова Николая Анатольевича и Пономарёва Александра Андреевича.

Сиражетдинова Н.С. является соисполнителем грантов РФФИ (проект № 19-53-44003 и РНФ (проект № 18-13-00361).

Диссертационная работа «Новые превращения производных 1-гидроксиантрахинона посредством катализируемых реакций кросс-сочетания и аминометилирования» Сиражетдиновой Нафисы Сафуановны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 органическая химия.

Заключение принято на заседании семинара отдела медицинской химии ФГБУН Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН.

Присутствовало на заседании 42 чел., в том числе 20 кандидатов наук и 9 докторов наук. Результаты голосования: «за» - 42 , «против» - нет , «воздержалось» - нет, протокол № 3 от 14.07.2021 года.

Председатель семинара,
Зав. отделом медицинской химии
НИОХ СО РАН
д.х.н., профессор, чл.-корр. РАН

Салахутдинов Н.Ф.

Секретарь семинара
14.07.2021 года.

Кильметьев А.С.