

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА
РХТУ.1.4.01 РХТУ им. Д.И. Менделеева
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

аттестационное дело № 20/22
решение диссертационного совета
от 11.11.2022 г., № 4

О присуждении ученой степени кандидата химических наук Буравченко Галине Игоревне, представившей диссертационную работу на тему «Синтез и биологическая активность новых производных хиноксалин 1,4-диоксида» по научной специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки).

Принята к защите 23 сентября 2022 г., протокол № 3 диссертационным советом РХТУ.1.4.01 РХТУ им. Д.И. Менделеева.

Состав диссертационного совета утвержден в количестве 13 человек приказом и.о. ректора РХТУ им. Д.И. Менделеева № 533А от 30 декабря 2021 г.

Соискатель, Буравченко Галина Игоревна, 1994 года рождения, в 2018 году окончила магистратуру Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», диплом серия 107731 номер 0177594, дата выдачи 29 июня 2018 года.

В 2022 году окончила аспирантуру Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», диплом серия 107731 номер 0505348, дата выдачи 5 июля 2022 года.

Соискатель работает младшим научным сотрудником лаборатории химической трансформации антибиотиков в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе».

Диссертация выполнена на кафедре органической химии РХТУ им. Д.И. Менделеева и в лаборатории химической трансформации антибиотиков ФГБНУ «НИИНА».

Научный руководитель – заведующий кафедрой органической химии РХТУ им. Д.И. Менделеева, профессор РАН, д.х.н. Щекотихин Андрей Егорович.

Официальные оппоненты:

заслуженный деятель науки РФ, профессор, д.х.н. Зык Николай Васильевич – профессор кафедры органической химии химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова;

д.х.н. Ферштат Леонид Леонидович – заведующий лабораторией азотсодержащих соединений Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН.

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов».

Основные положения и выводы диссертационного исследования в полной мере изложены в 38 научных работах, опубликованных соискателем, в том числе 6 в научных журналах, включенных в перечень международных и российских рецензируемых научных журналов и изданий. Материалы работы апробированы на 12 международных и 18 российских конференциях, в том числе конференций с международным участием, а также получено 2 патента Российской Федерации. Научные статьи (6 статей общим объемом 78 стр.) и тезисы докладов (10 тезисов объемом 10 стр.), опубликованные в журналах, индексируемых в международных базах данных WoS и Scopus, содержат информацию о получении и проведенных модификациях производных хиноксалин 1,4-диоксида, установлении строения и исследовании их биологической активности. Большинство работ написано диссертантом в соавторстве с научным руководителем и другими исследователями.

Личный вклад соискателя составляет 80-90% и состоит в планировании и проведении синтеза производных хиноксалин 1,4-диоксида, их выделении и очистке, установлении строения по данным спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии, анализе связи «структура-активность» по результатам биологического скрининга, а также в подготовке тезисов докладов, текста рукописи, ответа рецензентам и редактировании статьи, принятой к печати.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Buravchenko G.I. Synthesis and characterization of novel 2-acyl-3-trifluoromethylquinoxaline 1,4-dioxides as potential antimicrobial agents / G.I. Buravchenko, D.A. Maslov, M.S. Alam, N.E. Grammatikova, S.G. Frolova, A.A. Vatlin, X. Tian, I.V. Ivanov, O.B. Bekker, M.A. Kryakvin, O.A. Dontsova, V.N. Danilenko, T. Zhang, A.E. Shchekotikhin // *Pharmaceuticals*. – 2022. – Vol. 15. – Is. 2. – P. 155.

2. Buravchenko G.I. Synthesis of 7-amino-6-halogeno-3-phenylquinoxaline-2-carbonitrile 1,4-dioxides: A way forward for targeting hypoxia and drug resistance of cancer cells / G.I. Buravchenko, A.M. Scherbakov, L.G. Dezhenskova, L. Monzote, A.E. Shchekotikhin // *RSC Adv*. – 2021. – Vol. 11. – Is. 61. – P. 38782-38795.

3. Щекотихин А.Е. Разработка нового поколения химиотерапевтических препаратов для лечения онкологических и инфекционных заболеваний на основе хиноксалин-1,4-диоксидов и эфирных масел тропических растений / А.Е. Щекотихин, Г.И. Буравченко, А.М. Щербakov // *Вестник РФФИ*. – 2021. – №3(111). – С. 95-98.

4. Buravchenko G.I. Discovery of derivatives of 6(7)-amino-3-phenylquinoxaline-2-carbonitrile 1,4-dioxides: novel, hypoxia-selective HIF-1 α inhibitors with strong antiestrogenic potency / G.I. Buravchenko, A.M. Scherbakov, L.G. Dezhenskova, E.E. Bykov, S.E. Solovieva, A.A. Korlukov, D.N. Sorokin, L.M. Fidalgo, A.E. Shchekotikhin // *Bioorg. Chem*. – 2020. – Vol. 104. – P. 104324.

5. Buravchenko G.I. Revision of the regioselectivity of the Beirut reaction of monosubstituted benzofuroxans with benzoylacetonitrile. 6-Substituted quinoxaline-2-carbonitrile 1,4-dioxides: Structural characterization and estimation of anticancer activity and hypoxia selectivity / G.I. Buravchenko, A.M. Scherbakov, A.D. Korlukov, P.V. Dorovatovskii, A.E. Shchekotikhin // *Curr. Org. Chem*. – 2020. – Vol. 17. – Is. 1. – P. 29-39.

6. Scherbakov A.M. Novel quinoxaline-2-carbonitrile-1,4-dioxide derivatives suppress HIF1 α activity and circumvent MDR in cancer cells / A.M. Scherbakov, A.M. Borunov, G.I. Buravchenko, O.E. Andreeva, I.A. Kudryavtsev, L.G. Dezhenskova, A.E. Shchekotikhin // *Cancer Invest*. – 2018. – Vol. 36. – Is. 3. – P. 199-209.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Отзыв официального оппонента, доктора химических наук, профессора Зыка Николая Васильевича, профессора кафедры органической химии химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова.

В отзыве отмечается актуальность проведенного исследования, дана положительная рецензия содержанию диссертации, отмечена научная новизна и значимость работы, дана положительная оценка научной обоснованности положений, выносимых на защиту, результатов и выводов, а также их достоверности. Отзыв положительный, к работе имеются следующие замечания:

1. Чем можно объяснить сравнительно низкий суммарных выход продуктов **9a** и **9b**?
2. Не очень удобная классификация целевых соединений с буквенными обозначениями от «а» до «п».
3. Чем обусловлен выбор диаминов, вводимых в молекулу хиноксалин 1,4-диоксида?
4. Поскольку выполненная работа очень обоснованно вписывается в тематику направления медицинской химии, было бы логично задать вопрос – проводился ли на начальном этапе работы мишень-ориентированный дизайн и/или молекулярный докинг в сайт связывания с перспективной мишенью?

5. При сравнении биологической активности серий аминопроизводных 3-арилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида и 2-ацил-3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксида было бы уместно получить и сравнить их активности с производными 3-трифторметилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида.

6. Проводились ли попытки проведения однореакторного синтеза аминопроизводных хиноксалин 1,4-диоксида с использованием диаминов в качестве оснований и нуклеофилов в реакции Бейрута?

Оппонент отмечает, что указанные вопросы не принципиальны и не влияют на общую высокую оценку работы, достоверность и значимость результатов, диссертационное исследование полностью соответствует установленным требованиям, а Буравченко Г.И. заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

2. Отзыв официального оппонента, доктора химических наук Ферштата Леонида Леонидовича, заведующего лабораторией азотсодержащих соединений Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН.

Отзыв содержит положительную оценку актуальности проведенного исследования, анализ структуры диссертации и оценку содержания основных ее разделов, в нем отмечена научная новизна исследования и его значимость, достоверность и обоснованность положений, результатов и выводов по работе, а также высокий уровень профессиональных компетенций соискателя. Отзыв положительный, к работе имеются следующие замечания:

1. В литературном обзоре в некоторых случаях трансформация бензофуроксанов в хиноксалин 1,4-диоксиды по реакции Бейрута описывается как «циклоприсоединение», что является некорректным.

2. При описании квантово-химических расчетов нуклеофильного замещения атома фтора 6,7-дифторхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксида **12a** (Схема 7) указаны только названия используемых методов, а сами параметры расчетов отсутствуют как в обсуждении результатов, так и в экспериментальной части.

3. Проводились ли низкотемпературные ЯМР-эксперименты для доказательства строения неописанных бензофуроксанов? Известно, что при температурах ниже -40 °С в спектрах ЯМР ^1H можно зафиксировать присутствие двух региоизомерных бензофуроксанов вследствие сильного замедления их взаимопревращения и оценить их соотношение. Вместе с тем, при повышенных температурах (например, при 75 °С, как в представленной диссертационной работе) вероятно присутствие только одного, термодинамически более устойчивого изомера.

4. Ряд замечаний технического характера по экспериментальной части:

- Данные масс-спектрометрии высокого разрешения для соединений, содержащих атом хлора, приведены без указания изотопов, также в этих случаях приведен только один сигнал молекулярного иона. Интересно, что для бромсодержащих соединений приведены два сигнала молекулярных ионов в соответствии с изотопным распределением.

- Выходы соединений в некоторых случаях приведены только в процентах, следовало бы также указывать их количества в граммах/миллиграммах.

- Для большинства соединений приведено очень много полос поглощения из ИК-спектров (перечисление полос зачастую занимает 2-3 строчки). Насколько это целесообразно? На взгляд оппонента, достаточно было бы привести характеристичные полосы поглощения, отвечающие тем или иным функциональным группам и гетероциклам в структуре молекул.

Оппонент отмечает рекомендательный характер замечаний, высокий уровень исследования и его соответствие установленным требованиям и считает, что Буравченко Г.И. заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

3. Отзыв ведущей организации Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов». Отзыв подготовил заведующий кафедрой органической химии, профессор, д.х.н. Воскресенский Леонид Геннадьевич. Диссертационная работа рассмотрена на заседании кафедры органической химии РУДН, протокол № 0200-15-04/02 от 10 октября 2022 г.

В отзыве отмечается актуальность исследования, обсуждена научная новизна работы, а также даны рекомендации по практическому применению результатов исследования. Существенных недостатков работы не отмечено, обоснованность и достоверность результатов не вызвали сомнений. Отзыв положительный, к работе имеются следующие замечания:

1. В обсуждении результатов для ряда синтетических методов указывается, что проводился скрининг условий реакции, однако в работе отсутствуют таблицы с описанием конкретных экспериментов по подбору условий и влияния варьируемых параметров на выход реакции.
2. В обзоре литературы на с. 14 обсуждается влияние заместителей на таутомерию бензофуроксанов, однако в обсуждении результатов на с. 77 производные содержащие как донорные, так и акцепторные заместители изображены одной и той же формулой.
3. На с. 84 указывается: «Найдено, что при использовании пятикратного избытка циклического амина ... происходит замещение атома фтора хиноксалина ба», а в соответствующей методике в экспериментальной части берется десятикратный избыток. Уменьшение избытка до 2,5 для диаминов с трет-бутоксикарбонильной защитной группой в тексте не обсуждается вовсе.
4. На с. 87 присутствует утверждение, что гидрохлориды **18-19a-i** являются аморфными соединениями, а в экспериментальной части для многих из них приведены температуры плавления в интервале 2 градуса.
5. На с. 92 присутствует фраза «вследствие легкости окисления терминальной иминогруппы пиперазина», в то время как IUPAC не рекомендует распространять термин «имин» и «иминогруппа» на циклические амины, считая это устаревшим подходом.
6. На с. 93 хиноксалины 31 и 32 неожиданно названы фенилендиаминами.
7. На стр. 117 указывается «Обнаружено, что первичные аминогруппы в структуре циклического диамина ... способствуют повышению растворимости таких производных в водных средах». Данная находка представляется очевидной.
8. Более половины главы «Обсуждение результатов» посвящено описанию биологических свойств полученных соединений и соответствующих методов исследования, что необычно для диссертаций по единственной специальности 1.4.3. Органическая химия.

В отзыве резюмируется, что сделанные замечания не снижают научной значимости исследования и не влияют на достоверность, а также на основные выводы, сделанные в работе, диссертационное исследование полностью соответствует установленным требованиям, а Буравченко Г.И. заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

4. Отзыв доктора химических наук Кочеткова Константина Александровича, заведующего лабораторией гомолитических реакций элементоорганических соединений Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН.

В отзыве приведена краткая характеристика проведенного исследования и положительно оценены основные научные результаты, а также даны замечания рекомендательного характера:

1. В автореферате отсутствуют номера схем.
2. Имеется ошибки в структурных формулах: несоответствие подстрочных и надстрочных индексов для заместителей соединений **1-2a-k** в схеме на странице 6;

ошибки в структурах хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов **20-21a-m** – надстрочные индексы заместителей продуктов и исходных соединений должны быть различными (например, R^1 , R^2 в производных **6b-m**, **13b-m** → R^5 , R^6 для продуктов **20-21a-m**);

3. Имеется ошибка в номере соединения при описании встречного синтеза на странице 11: автор скорее всего имел ввиду производное **44c** вместо **48c**.

Отзыв положительный, рецензентом подтверждено соответствие диссертации установленным требованиям на соискание степени кандидата химических наук.

5. Отзыв чл.-корр. РАН, доктора химических наук Федорова Алексея Юрьевича, заведующего кафедрой органической химии химического факультета Национального исследовательского Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского».

В отзыве отмечается актуальность исследования, приводится краткая характеристика исследования и выделяются достоинства работы с точки зрения новизны, теоретической и практической значимости научных результатов. Отзыв положительный, к работе замечаний не имеется. Работа соответствует установленным требованиям, а Буравченко Г.И. заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

6. Отзыв кандидата химических наук Таболина Андрея Александровича, старшего научного сотрудника лаборатории органических и металлоорганических азот-кислородных систем Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН.

Отзыв положительный. В отзыве отмечается актуальность работы, дана положительная оценка новизне и значимости полученных результатов, их достоверность. К работе имеются следующие вопросы и замечания:

1. К сожалению, в автореферате не приведен механизм превращения фуроксанов **2a-k** в оксиды хиноксалинов **3-11a,b**, который бы объяснил наблюдаемую зависимость соотношения 6- и 7-замещенных продуктов.
2. (Стр. 5) Авторы указывают, что образование 6- и 7-замещенных хиноксалинов «объясняется наличием таутомерного равновесия у бензофуроксанов в растворе». Проводились ли исследования зависимости соотношения таутомеров бензофуроксанов от типа заместителей для веществ **2b-i**? Коррелирует ли это соотношение с соотношением выходов 6- и 7-замещенных продуктов **4-11**?
3. Почему авторы сосредоточили свое внимание именно на введении циклического диаминоного фрагмента в целевые соединения? Верно ли полагать, что несопряженная с ароматическим ядром терминальная аминная группа необходима для хорошего солеобарзования? Почему для ациклических аминов исследования ограничились N,N' -этилендимином (продукт **31h**)?
4. Полагаю, наименование соединений «хиноксалин 1,4-диоксиды» (через пробел, вместо «1,4-диоксиды хиноксалинов» не совсем корректно. В русской литературе для «N-оксидов гетероциклов» (N-оксид пиридина и т.п.) (см. например, многотомное издание «Общая органическая химия» под ред. Бартона и Оллиса или «Химия гетероциклических соединений» Джоуля и Миллса). Полагаю, также возможно написание пиридин-N-оксиды (через дефис).
5. Изображение соединений и их «числобуквенная» нумерация не всегда легки и для восприятия. Так на схеме у табл. 1 (стр. 6) для исходных соединений **1a-k** и **2a-k** число отвечает общей структуре соединений, а буква – конкретному набору заместителей R. В продуктах реакции реакции **3-11a** и **6-11b** иначе: уже число отвечает конкретному набору заместителей R, а буква – региоизомеру (структуре) соединения. Циклические диамины на стр. 8 не имеют числа, а только буквы. На нижней схеме на стр. 8 заместители R^1 и R^2 вроде бы сохраняются в ходе реакции, однако в продуктах один из них является пиперазиновым фрагментом, который (пиперазин) также присутствует среди реагентов.

6. Используемый термин «реакция Бейрута» представляется не совсем корректным. Надо полагать, что превращение названо в честь города, а не в честь фамилии первооткрывателя (см. напр., *Tetrahedron Lett.* 1965, 6, 3253; *Heterocycles* 1976, 4, 767.) поэтому более правильным представляется термин «Бейрутская реакция».

7. В автореферате можно было бы отметить конкретные примеры веществ, для которых был выполнен РСА.

8. В разделе «Биологические свойства производных хиноксалин 1,4-диоксида» для наглядности можно было бы добавить структуры соединений, показавших наилучшие результаты в биологических испытаниях.

Кроме того, в автореферате имеются некоторые недочеты и опечатки: (стр. 3) видимо, фраза «доказательство строения полученных изомеров» должна идти отдельным пунктом; (стр. 5) «ЯМР ^{13}C спектров» вместо спектров «спектров ЯМР ^{13}C » или совсем нежаргонного «спектров ЯМР на ядрах ^{13}C »; (стр. 6) цифры у заместителей R^1 и R^2 следует писать верхним индексом; (стр. 7) «с полной конверсией исходного» вместо «с полной конверсией исходного соединения»; (стр. 8) «Мезенгеймера» вместо «Мейзенгеймера»; на схеме на стр. 11 не приведены выходы; (стр. 11) «Расщепление защитной Вос-группы» вместо «Снятие защитной Вос-группы».

Автором отмечено, что замечания не снижают научной значимости исследования и не влияют на достоверность, а также на основные выводы, сделанные в работе. Работа соответствует установленным требованиям, а Буравченко Г.И. заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

7. Отзыв доктора химических наук, профессора Аксеновой Инны Валерьевны, профессора кафедры органической и аналитической химии химико-фармацевтического факультета Северо-Кавказского федерального университета.

В отзыве отражена актуальность работы, выделена новизна исследования, теоретическая и практическая значимость результатов и дана положительная оценка их достоверности. Отзыв положительный, рецензентом отмечены следующие недостатки:

1. К сожалению, в автореферате полностью отсутствуют данные об оптимизации методик синтеза, в связи с чем фраза на стр. 5 «..... выход б-изомера не зависит от условий проведения конденсации и» не очевидна.

2. Биологическая часть в автореферате представлена довольно сжато, и данные о том, на каких штаммах бактерий, простейших и линий опухолевых клеток, включая резистентные сублинии, проводились испытания в явном виде не представлены.

В отзыве указывается, что замечания не снижают общего хорошего впечатления от работы, диссертация соответствует установленным требованиям, а ее автор (Буравченко Г.И.) заслуживает присуждения степени кандидата химических наук.

8. Отзыв кандидата химических наук Дудкина Семена Валентиновича, старшего научного сотрудника лаборатории борорганических соединений Института элементарных соединений им. А.Н. Несмеянова РАН.

В отзыве приведена актуальность и новизна исследования, а также дана положительная оценка их достоверности. Отзыв положительный, рецензентом сделано одно замечание:

1. В тексте полностью отсутствуют данные, подтверждающие строение полученных соединений.

В отзыве указывается, что замечание не является критическим и не снижает общего впечатления от выполненной работы, диссертация соответствует установленным требованиям, а диссертант Буравченко Г.И. заслуживает присуждения степени кандидата химических наук.

9. Отзыв кандидата химических наук Седишева Игоря Павловича, доцента кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова Российского технологического университета.

В отзыве отмечена актуальность выполненной работы и дана положительная характеристика достоверности полученных результатов. Отзыв положительный, рецензентом

отмечено два недостатка:

1. В автореферате не приведены формулы соединений для которых были получены данные РСА.
2. Отсутствуют данные о влиянии растворимости полученных аминокпроизводных на их биологическую активность.

Автор отмечает, что замечание не носит принципиальный характер, а диссертант Буравченко Г.И. заслуживает присуждения степени кандидата химических наук.

10. Отзыв доктора химических наук Горностаева Леонида Михайловича, профессора кафедры биологии, химии и экологии Красноярского государственного педагогического университета им. В.П. Астафьева.

В отзыве приведена актуальность и новизна исследования, а также положительная оценка достоверности исследования. Отзыв положительный, рецензентом отмечено одно замечание:

1. Реакцию Бейрута следует называть Бейрутской реакцией.

В отзыве подтверждается, что диссертация соответствует установленным требованиям, а диссертант Буравченко Г.И. заслуживает присуждения степени кандидата химических наук.

11. Отзыв доктора медицинских наук Трещалиной Елены Михайловны, научного консультанта лаборатории клеточного иммунитета НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина.

В отзыве отмечена и обоснована актуальность и новизна работы, а также дана положительная оценка достоверности исследования, рекомендации по перспективе ее внедрения. Отзыв положительный, рецензентом сделано одно замечание и одна рекомендация по работе:

1. Подраздел автореферата «Биологическая активность производных хиноксалин 1,4-диоксида в части описания цитотоксичности на злокачественных клетках не содержит величины ингибирующей концентрации (inhibition concentration, IC₅₀) отобранных автором агентов. Без удовлетворения избирательной цитотоксичности международно принятому критерию (IC₅₀ ≤ 10⁻⁴М) соединение не считается активным и перспективным для доклинического изучения противоопухолевой активности [Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ред. Миронов А.Н. 2012. М. ч. 1. Раздел II. Гл. 9. С. 654].
2. Учитывая ценность для онкологии новых цитотоксических агентов необходимо указать в тексте требуемые для доказательства избирательной цитотоксичности на злокачественных клетках величины IC₅₀. В перспективе целесообразно рассмотреть вопрос о включении в программу доклинического изучения на опухолевых моделях *in vivo* тех агентов, цитотоксичность которых удовлетворяет критерию отбора.

В отзыве заключается, что диссертация соответствует установленным требованиям, а диссертант Буравченко Г.И. заслуживает присуждения степени кандидата химических наук.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации основан на тематике диссертационного исследования, посвященного химической модификации биологически активного гетероциклического соединения. Официальные оппоненты являются признанными учеными в области органической и медицинской химии, что подтверждается публикациями их научных трудов по тематике, близкой к теме диссертации, в ведущих зарубежных и российских журналах.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: **разработаны** новые методы получения и химической модификации хиноксалин 1,4-диоксидов, с помощью которых было **получено** более 100 новых производных этого класса, доказано их строение и исследована связь структура-активность. На основании полученных данных было **предложено** перспективное направление

химической модификации структуры хиноксалин 1,4-диоксида для улучшения его свойств и разработки лекарственного препарата на его основе.

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что: **изучена** региоселективность реакции гетероциклизации Бейрута, а также региоселективность нуклеофильного ароматического замещения атомов галогенов в бензольном кольце хиноксалина с различными заместителями в положении 2 и 3, **разработан** оригинальный подход к синтезу 7-амино-6-галогенохиноксалин 1,4-диоксидов, для реализации которого предложена препаративная схема синтеза ранее неизвестных 5-аминобензофуранов.

Применительно к проблематике диссертации **найлены** новые закономерности связи структура-активность, анализ которых позволил **определить** влияние структурных элементов молекулы и их положения в хиноксалин 1,4-диоксиде на спектр его биологической активности.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: **синтезировано** более 100 новых водорастворимых производных хиноксалин 1,4-диоксида, способных в микромолярных и субмикромолярных концентрациях ингибировать рост микроорганизмов и опухолевых клеток, включая клетки в условиях гипоксии и клетки с активированными механизмами МЛУ. Тип химической модификации, по которой получены данные производные (а именно введение циклической диаминогруппы в структуру хиноксалина) **предложен** в качестве способа оптимизации структуры хиноксалин 1,4-диоксида для разработки противоопухолевых средств на его основе.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: для экспериментальных работ методики проведения синтезов, выделения и очистки продуктов приведены в полном объеме, указаны источники используемых реагентов и растворителей и описана их подготовка (если необходимо), указаны условия проведения физико-химических анализов и используемое оборудование, что обеспечивает возможность их воспроизведения. Экспериментальная работа выполнена на высоком научном уровне с использованием современного высокоточного оборудования. Структуры новых производных хиноксалин 1,4-диоксида однозначно доказаны методами спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии, а также (при необходимости) РСА и квантово-химическими расчетами, а их индивидуальность и чистота определены методом ВЭЖХ-анализа.

Теория исследования основана на хорошо известных литературных данных в области органической, биорганической и медицинской химии; диссертационная работа спланирована и выполнена в рамках традиционного подхода к оптимизации структуры соединений с ценной биологической активностью. Идея проведения химической модификации хиноксалин 1,4-диоксида обоснована тщательным анализом литературы по соответствующей тематике, в результате которого были отмечены высокий биологический потенциал хиноксалин 1,4-диоксидов и недостатки, препятствующие его дальнейшему углубленному исследованию, а также обобщен существующий научный задел по модификации хиноксалин 1,4-диоксидного цикла. Планирование экспериментальной работы логично и последовательно, оно опирается на существующий научный опыт и не повторяет ранее опубликованные работы.

Научные положения, результаты и выводы по работе являются обоснованными и не противоречат устоявшимся закономерностям органической химии.

Личный вклад соискателя состоит в проведении анализа литературы и оценке существующего научного задела, формировании целей и задач исследования, проведения синтеза, выделения и очистки синтезированных производных хиноксалин 1,4-диоксида, интерпретации результатов исследований методами масс-спектрометрии и ЯМР-спектроскопии для установления их строения, анализе связи структура-активность по результатам биологических испытаний полученных соединений, а также в подготовке статей к публикации и подготовке тезисов докладов с последующим выступлением на конференциях с постерным или устным докладом.

Диссертационная работа на тему «Синтез и биологическая активность новых

производных хиноксалин 1,4-диоксида» по тематике, методам исследования, предложенным новым научным положениям соответствует паспорту специальности научных работников 1.4.3. Органическая химия в области исследований по п. 1 «Выделение и очистка новых соединений», по п. 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», по п. 6 «Развитие систем описания индивидуальных веществ» и по п. 7 «Выявление закономерностей типа «структура – свойство»; по актуальности, научной новизне, обоснованности и достоверности научных положений, выводов и результатов, а также теоретической и практической значимости исследования соответствует всем требованиям п. 2 «Положения о порядке присуждения ученых степеней в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» (утвержденном Приказом ректора РХТУ им. Д.И. Менделеева № 1523ст от 17.09.2021).

На заседании диссертационного совета РХТУ.1.4.01 11 ноября 2022 года принято решение о присуждении ученой степени кандидата химических наук Буравченко Галине Игоревне.

Присутствовало на заседании 12 членов диссертационного совета, в том числе 11 докторов наук по научной специальности, отрасли науки рассматриваемой диссертации 1.4.3. Органическая химия.

При проведении голосования члены диссертационного совета по вопросу присуждения ученой степени проголосовали.

Результаты тайного голосования:

- «за» - 12,
- «против» - нет,
- «воздержались» - нет.

Итоги голосования:

- «за» - 12,**
- «против» - нет,**
- «воздержались» - нет.**

Председатель
диссертационного совета

д.х.н., проф. Травень В.Ф.

Ученый секретарь
диссертационного совета



к.х.н. Чепцов Д.А.

«11» ноября 2022 г.