

Отзыв

**официального оппонента, доктора химических наук,
профессора Зыка Николая Васильевича**

на диссертацию **Буравченко Галины Игоревны** на тему: «Синтез и биологическая активность новых производных хиноксалин 1,4-диоксида», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Актуальность темы диссертации.

Хиноксалин 1,4-диоксиды являются важным классом гетероциклических соединений, заслуживающих особое внимание как с точки зрения их синтетической доступности, так и учитывая широкий спектр проявляемой ими биологической активности. В то же время, известные на сегодняшний день синтетические трансформации хиноксалин 1,4-диоксидного цикла не давали возможности получать библиотеки таких соединений. Известно, что хиноксалин-1,4-диоксиды способны подвергаться биоактивации при действии оксидоредуктаз с образованием свободных радикалов, что приводит к гибели клеток и обуславливает их высокую биологическую активность. Кроме того, производные хиноксалин 1,4-диоксида нашли применение в медицинской практике и ветеринарии в качестве антибактериальных препаратов широкого спектра действия, например, синтетический антибактериальный препарат Диоксидин используется в настоящее время для лечения тяжелых форм инфекционных заболеваний. В связи с этим, они применяются в медицинской химии, как строительные блоки для разработки лекарственных средств для лечения бактериальных инфекций, туберкулеза, малярии, трипаносомоза, лейшманиоза и амебиаза. Кроме большой практической значимости, хиноксалин 1,4-диоксиды представляют несомненный теоретический интерес как модели для изучения взаимосвязи химических и биологических свойств с их структурным строением. Рассматриваемая диссертационная работа посвящена разработке новых направлений химической модификации, синтеза и анализа связи структура-активность в ряду хиноксалин 1,4-диоксида и, в первую очередь, направлена на получение новых аналогов, обладающих растворимостью в водных средах и селективным противоопухолевым действием в условии гипоксии.

Таким образом, усовершенствование уже известных методов синтеза, а также поиск новых методологий для получения оригинальных, водорастворимых производных и исследование их биологической активности определяет

актуальность тематики диссертационного исследования, а результаты этого исследования носят прикладной характер и могут способствовать созданию противоопухолевых или противомикробных препаратов нового поколения, что несомненно является *важной и своевременной задачей*.

Общая структура работы.

Диссертационное исследование Буравченко Г.И. построено в классической форме и состоит из введения, обзора литературы (62 страницы), обсуждения полученных автором результатов (75 страниц), экспериментальной части (90 страниц), выводов и списка цитируемой литературы, который насчитывает 192 ссылки. Диссертация изложена на 269 страницах, содержит 30 таблиц, 31 рисунок и 106 схем.

Во **введении** диссертантом достаточно убедительно обоснована актуальность темы работы, четко сформулирована *цель работы* – разработка новых направлений химической модификации хиноксалин 1,4-диоксидов, перспективных для получения биологически активных производных этого класса, *научная новизна, теоретическая и практическая значимость* выполненных исследований, а также поставлены задачи, которые были успешно решены в ходе выполнения работы, а именно:

- изучение региоселективности реакции Бейрута между монозамещенными бензофуросанами и СН-кислотами;
- исследование реакций галогенопроизводных хиноксалин 1,4-диоксида с аминами;
- разработка схем получения серий хиноксалин 1,4-диоксидов, содержащих заместители в положениях 2, 3, 6 и 7 гетероцикла, и синтез производных, обладающих приемлемой растворимостью в водных средах;
- исследование биологической активности полученных соединений с критическим анализом «структура-свойство».

Также представлены положения, выносимые на защиту, указан личный вклад автора, даны сведения об апробации работы на конференциях различного уровня и о публикациях по теме диссертации.

В *первой главе* (стр. 12-75) представлен **обзор литературы**, включающий в себя 3 раздела, посвященных ключевым методам синтеза, модификации и биологической активности хиноксалин 1,4-диоксидов. В первом разделе рассмотрены методы синтеза хиноксалин 1,4-диоксида; во-втором – реакции

модификации хиноксалинового остова или функциональных групп, непосредственно связанных с ним; третий же раздел посвящен анализу биологической активности изучаемого класса соединений. В заключительной главе обзора сформулированы выводы по его итогам.

Материал литературного обзора изложен достаточно лаконично, хорошо структурирован, дает четкое представление о современном состоянии исследований по тематике работы. Стиль подачи информации свидетельствует о высокой научной компетенции диссертанта, а сам раздел может иметь самостоятельную ценность и может быть представлен в качестве обзора для печати в журнале.

Основная часть диссертации (обсуждение результатов) полностью соответствует цели работы и поставленным для ее реализации задачам. В работе получено с хорошими выходами и охарактеризовано более 100 новых производных хиноксалин 1,4-диоксида с широкой вариацией заместителей в положениях С2, С3, С6 и С7 гетероциклической системы. Все описанные способы получения производных хиноксалин 1,4-диоксида включали не более трех стадий и проводились с использованием коммерчески доступных реагентов и растворителей, что обуславливает большую **практическую значимость** полученных результатов.

Отдельно хотелось бы подчеркнуть, что автором проведена работа по поиску оптимальных условий реакции. В работе уделено серьезное внимание исследованию региоселективности реакции Бейрута. При этом обнаружено, что состав образуемой в реакции Бейрута изомерной смеси зависит от электронного характера заместителей, благодаря чему диссертанту удалось сформулировать корреляционную закономерность и применить полученные результаты в последующих изысканиях ранее неизвестных водорастворимых производных хиноксалин 1,4-диоксида с вариацией заместителей в кольце гетероцикла. Далее было показано, что изучаемая реакция имеет общий характер, на основании чего были получены 7-аминопроизводные хиноксалин 1,4-диоксидов и надёжно доказано положение заместителей в бензольном кольце хиноксалина. Хотелось бы также отметить, что диссертант уделил особое внимание доказательству структур полученных соединений. Для этого были применены методы масс-спектрометрии, ВЭЖХ анализа, ЯМР-спектроскопии, причем в случаях, где это было необходимо, квантово-химические расчеты и РСА. Кроме того, структура некоторых соединений доказывается двумерной ЯМР спектроскопии (HSQC, CIGAR). Автором наглядно представлены результаты анализа этих спектров в виде таблиц, в которых выделены

ключевые изменения сигналов, а также рисунков, в которых наглядно отражены корреляции, наблюдаемые в спектрах из чего можно заключить, что автору удалось доказать не только строение, но и положение заместителей.

Значительный интерес представляет глава, демонстрирующая высокий биологический потенциал полученных производных. Так, выявлены производные с высокой гипоксической селективностью для клеток РМЖ, а также соединения, способные преодолевать МЛУ клеток с генетически детерминированными механизмами лекарственной устойчивости. Также, полученные производные имеют перспективный профиль активности в отношении грамположительных бактерий. Таким образом, синтезированные соединения на основе хиноксалин 1,4-диоксида представляют интерес для дальнейшего углубленного исследования биологических и фармакологических свойств. В *заключении* раздела подведены итоги проведенной работы и даны рекомендации по возможному дальнейшему применению полученных диссертантом результатов.

В **экспериментальной части** диссертационного исследования представлены сведения об использованных растворителях, оборудовании, условиях проведения физико-химических анализах и биологических испытаниях. Для полученных соединений приведены подробные методики синтеза и необходимые физико-химические и спектральные характеристики. Этот раздел характеризуется большим объемом экспериментального материала, а его интерпретация выполнена на высоком профессиональном уровне с использованием современных методов идентификации органических соединений. **Достоверность** полученных автором результатов не вызывают сомнений.

Выводы обоснованы, соответствуют заявленной цели, задачам и суммируют разработанные способы синтеза и модификации хиноксалин 1,4-диоксида и найденные структурно-функциональные закономерности в ряду синтезированных производных.

Таким образом, **теоретическая и практическая значимость** работы заключается в разработке препаративных методов синтеза биологически активных производных хиноксалин 1,4-диоксида с улучшенными фармакологическими характеристиками, а также получении новых данных о региоселективности реакции гетероциклизации. Найденны соединения-лидеры для дальнейшего изучения. Автором выполнено

большое, комплексное и системное исследование с использованием широкого набора независимых экспериментальных и расчетных методов.

Работа практически лишена методических, синтетических и серьезных оформительских недостатков. Тем не менее, по рукописи могут быть сделаны некоторые вопросы, носящие дискуссионный характер:

1. Чем можно объяснить сравнительно низкий суммарных выход продуктов **9a** и **9b**?
2. Не очень удобная классификация целевых соединений с буквенными обозначениями от «a» до «n».
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 одnoreакторного синтеза аминопроизводных хиноксалин 1,4-диоксида с использованием диаминов в качестве оснований и нуклеофилов в реакции Бейрута?

Указанные замечания не имеют принципиального характера и не снижают общую высокую оценку диссертационного исследования Г.И. Буравченко. Диссертант зарекомендовал себя в качестве высококвалифицированного исследователя, освоил различные методы синтетической органической химии. Проведенные соискателем исследования и полученные результаты отличаются **новизной, оригинальностью** и имеют несомненный интерес как в теоретическом аспекте, так и для практического целенаправленного синтеза гетероциклических соединений с ценными прикладными свойствами.

Заключение.

Диссертационная работа Буравченко Галины Игоревны является законченным оригинальным научным исследованием, посвященным синтезу и исследованиям биологических свойств производных хиноксалин 1,4-диоксида, которое позволило получить важные данные о химических свойствах, связи структура-активность и молекулярных основах биологического действия хиноксалин 1,4-диоксидов.

Результаты диссертации представлены в 38 публикациях в иностранных и отечественных рецензируемых изданиях, внесенных в Перечень журналов и изданий, рекомендованных Минобрнауки России для опубликования результатов диссертаций. Материалы исследования неоднократно докладывались на профильных международных и отечественных конференциях. Автореферат и публикации в полной мере отражают основное содержание диссертации.

Научные результаты, полученные диссертантом в ходе выполнения исследования, имеют существенное значение для развития синтетических подходов к перспективным классам азотсодержащих конденсированных гетероциклических соединений, а также могут быть рекомендованы к использованию при разработке стратегии и тактики направленного синтеза фармацевтических субстанций и оригинальных лекарственных средств, а также для применения в научных организациях, работающих в области синтеза и исследования биологически активных веществ: Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, РОНЦ им. Н.Н. Блохина, ИОХ им. Н.Д. Зелинского, ИБМХ им. В.Н. Ореховича, ИБХ РАН и др.

Таким образом, диссертационная работа Буравченко Галины Игоревны, представленная на соискание учёной степени кандидата химических наук, соответствует паспорту заявленной специальности 1.4.3 – органическая химия с разделами исследований:

- 1) Поиск оптимальных путей синтеза сложных гетероциклических систем с заданными свойствами;
- 2) Открытие новых реакций изучаемых органических соединений;
- 3) Изучение хемо- и региоселективных особенностей этих реакций;
- 4) Разработка методов выделения продуктов реакций в индивидуальном виде и установления их строения.

Считаю, что по своей актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов диссертация на

тему «Синтез и биологическая активность новых производных хиноксалин 1,4-диоксида» удовлетворяет всем критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, изложенным в п. 2 «Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»», утвержденного Приказом ректором РХТУ им. Д.И. Менделеева № 1523ст от 17.09.2021, а ее автор – Буравченко Галина Игоревна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Официальный оппонент:

Заслуженный деятель науки РФ, доктор химических наук по специальности 02.00.03-Органическая химия, профессор кафедры органической химии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
zyk@org.chem.msu.ru
Тел. +79104225928


Зык Николай Васильевич
д.х.н. (02.00.03 - Органическая химия)

Декан химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
академик РАН, профессор
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3,
ГСП-1, МГУ, химический факультет
Тел. 84959393571




Зымыков Степан Николаевич

«9» октября 2022 г.