

ОТЗЫВ

официального оппонента 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 работы. *N*-Оксиды азотсодержащих гетероциклических соединений относятся к одним из важных классов органических структур, а также привлекают пристальное внимание в научной литературе из-за их использования в качестве синтетических промежуточных продуктов, катализаторов, окислителей и лигандов в комплексах с металлами. Кроме того, этот класс соединений известен благодаря широкому применению в медицинской практике, а также в медицинской химии при поиске новых фармацевтических препаратов. Интерес к гетероциклическим *N*-оксидам также может быть объяснен обнаружением таких структур в некоторых биологически активных природных соединениях, включая аспергилловую кислоту и иодинин. В рамках работы Буравченко Галины Игоревны был предложен подход к решению проблемы, заключающейся в ингибировании сигнального пути HIF-1 α , вследствие чего индуцируется апоптоз опухолевых клеток, что может способствовать поиску оптимальных способов повышения эффективности лечения злокачественных онкологических заболеваний при помощи доступных лекарственных препаратов. Безусловно, это является важной современной задачей. В связи с этим, диссертационное исследование Буравченко Галины Игоревны, направленное на разработку новых гипоксия-селективных агентов на основе хиноксалин 1,4-диоксида, а также изучение биологического потенциала производных этого ряда, является, безусловно, **актуальным.**

Общая структура работы. Диссертационное исследование Буравченко Г.И. построено традиционным образом и состоит из шести разделов: введения,

обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 269 страницах текста и включает 31 рисунок, 30 таблиц и список цитируемой литературы из 192 наименований.

Литературный обзор посвящён анализу опубликованных данных по синтезу, химическим превращениям и биологическим свойствам хиноксалин 1,4-диоксидов. Обзор хорошо структурирован, написан достаточно подробно и хорошим языком и завершается кратким резюмированием и обобщением рассмотренных методов с указанием наиболее перспективных направлений поиска новых производных хиноксалин 1,4-диоксида с улучшенными фармакологическими свойствами и эффективных подходов к их синтезу.

В **обсуждении результатов** подробно обсуждаются все этапы проделанной экспериментальной работы. Автор диссертации разработал удобные синтетические подходы для получения библиотек производных хиноксалин 1,4-диоксида. Использование в качестве исходных соединений галогенопроизводных хиноксалин 1,4-диоксида позволило синтезировать 6- и 7-аминопроизводные хиноксалин 1,4-диоксида. Для получения некоторых 7-аминопроизводных хиноксалин 1,4-диоксида автором использован оригинальный путь, основанный на реакции Бейрута между аминобензофуросанами и различными СН-кислотами, что является успешной находкой для повышения региоселективности реакции. Используемые в ходе выполнения диссертационного исследования реакции позволили получить целевые производные с высокими выходами. Важно отметить, что даже простые реакции, с точки зрения органической химии могут протекать неоднозначно вследствие наличия в структуре лабильных N-оксидных групп, что чрезвычайно осложняет работу химика-синтетика. Следует подчеркнуть, что благодаря тщательному подбору условий выделения в индивидуальном виде диссертантом были получены изомерные производные хиноксалин 1,4-диоксида, содержащие различные заместители в положениях 6 и 7 гетероцикла, что помогло провести анализ влияния

электронного характера радикала на выход соответствующих региоизомеров, а также влияния положения функциональной группы на биологические свойства. Структуры всех полученных промежуточных и конечных продуктов реакций подтверждены необходимыми аналитическими и спектральными характеристиками, включая масс- и ЯМР-спектры. Положения заместителей строго доказаны методом РСА. Изучение биологической активности новых производных хиноксалин 1,4-диоксида позволило получить не только ряд интересных и важных результатов, а также ключевые данные о связи структура-активность, представляющие ценность для дальнейшего поиска соединений с заданными свойствами. Получены высокоактивные водорастворимые производные хиноксалин 1,4-диоксида; среди полученных библиотек соединений отобраны кандидаты для последующих доклинических и клинических испытаний.

Экспериментальная часть диссертации выполнена на высоком научном уровне, методики синтеза всех полученных и исходных соединений приведены в полном объеме. В экспериментальной части содержатся все физико-химические и спектральные характеристики, а также использованная инструментальная база и условия их регистрации.

Представленные диссертантом в работе **научные положения, заключение и выводы**, сделанные автором по результатам исследования, являются обоснованными.

Научная и практическая значимость результатов. Диссертационное исследование Буравченко Г.И. имеет важное научное и практическое значение, так как в рамках данной работы была получена большая библиотека неизвестных ранее водорастворимых производных хиноксалин 1,4-диоксида, исследована их способность ингибировать пролиферацию различных линий опухолевых клеток, включая резистентные линии и клетки, находящиеся в условиях гипоксии, а также способность подавлять рост бактериальных клеток и клеток протистов. В ходе диссертационной работы также было проведено разделение региоизомерных продуктов реакции

Бейрута, представляющее отдельную сложную экспериментальную задачу. Автором были продемонстрированы достоверные результаты о биологическом потенциале синтезированных производных с использованием методов МТТ, western-blot и исследования механизма апоптоза. В дальнейшем полученные соединения-лидеры могут быть перспективны для исследования специфической активности *in vivo* и последующей разработки нового поколения противоопухолевых препаратов.

Новизна проведенных исследований и полученных результатов состоит в том, что автором были впервые разработаны и оптимизированы методы получения хиноксалин 1,4-диоксидов с различными заместителями в положениях 2, 3, 6 и 7 гетероцикла, проведено исследование их антипролиферативных, противомикробных и противопаразитарных свойств *in vitro*, а также эксперименты по установлению механизма их действия. В каждой из синтезированных серий хиноксалин 1,4-диоксидов обнаружены производные, способные ингибировать опухолевые клетки различного гистогенеза, включая линии с активированными механизмами резистентности. Полученные в ходе диссертационного исследования данные о связи структура-активность, а также о влиянии заместителей и отдельных структурных фрагментов хиноксалин 1,4-диоксида на биологическую активность позволят целенаправленно модулировать спектр активности производных этого хемотипа при дальнейшей разработке химиотерапевтических агентов с улучшенными фармакологическими свойствами.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений сомнений не вызывает. Работа прошла успешную апробацию на российских и международных конференциях и симпозиумах и выполнена на современном научном уровне. Наиболее важные результаты исследований опубликованы в рецензируемых российских и зарубежных журналах, индексируемых в базе данных Web of Science, Scopus и РИНЦ и

рекомендованных диссертационным советом РХТУ.1.4.01 для представления материалов кандидатской диссертации.

Публикации по теме работы. По материалам диссертационной работы опубликовано 38 печатных работ: 6 научных статей, индексируемых в международных изданиях и рекомендованных ВАК и 30 докладах конференций, включая 10 тезисов, опубликованных в журналах *Annals of oncology*, *ESMO Open*, *FEBS OpenBio* (WoS, Scopus), а также в Российском биотерапевтическом журнале и Успехах молекулярной онкологии (РИНЦ, RSCI). Имеется 2 патента РФ на изобретение новых противоопухолевых производных на основе хиноксалин 1,4-диоксида.

Таким образом, на основании анализа текста работы и публикаций автора можно заявить, что цель работы, сформулированная во введении, достигнута, а соответствующие ей задачи выполнены. Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертационной работы.

Замечания. Работа выполнена на высоком экспериментальном и теоретическом уровне, однако по работе имеется ряд не критичных замечаний и предложений:

1. В литературном обзоре в некоторых случаях трансформация бензофуранов 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 бензофуранов? Известно, что при температурах ниже $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ в спектрах ЯМР ^1H можно зафиксировать присутствие двух региоизомерных бензофуранов 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.

Тем не менее, отмеченные замечания не снижают научной значимости исследования и не влияют на достоверность, а также основные выводы, сделанные в работе.

Заключение по диссертационной работе. Резюмируя вышесказанное, можно утверждать, что Буравченко Г.И. выполнено оригинальное научное исследование в области разработки противоопухолевых лекарственных препаратов. По актуальности поставленных задач, научной новизне, достоверности, теоретической и практической значимости результатов, степени обоснованности выводов, объему выполненных исследований и по паспорту специальности 1.4.3 – Органическая химия диссертационная работа соответствует всем требованиям 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.

Таким образом, соискатель Буравченко Галина Игоревна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук, заведующий лабораторией азотсодержащих соединений ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН»

«24» октября 20.

Ферштат Леонид Леонидович

Адрес места работы:

119991, Москва, Ленинский проспект, дом 47.

Тел.: +7(963)-601-12-82, e-mail: fershtat@ioc.ac.ru

Подпись д.х.н. Л.Л. Ферштата удостоверяю

Ученый секретарь ФГБУН

Институт органической х

Н.Д. Зелинского РАН, к.х



[Handwritten signature]

И.К. Коршевец