



Российский университет
дружбы народов (РУДН)

ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, Россия, 117198
ОГРН 1027739189323; ОКПО 02066463; ИНН 7728073720

Телефон: +7495 434 53 00, факс: +7495 433 15 11
www.rudn.ru; rudn@rudn.ru

№ 14 10 20 22
0201 - 18/45

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор - проректор по
научной работе Федерального госу-
дарственного автономного образова-
тельного учреждения высшего обра-

Российский университет

профессор

А. А. Костин

2022 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации – Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», на диссертационную работу Буравченко Галины Игоревны на тему «Синтез и биологическая активность новых производных хиноксалин 1,4-диоксида», представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Диссертационная работа Буравченко Г.И. посвящена синтезу хиноксалин 1,4-диоксидов из бензофуроксанов и кетонов, изучению реакций ароматического нуклеофильного замещения галогенпроизводных хиноксалин 1,4-диоксидов, поиску среди синтезированных соединений новых противораковых и антимикробных средств. Работа оформлена традиционно, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы, изложена на 269 страницах машинописного текста, включая 31 рисунок, 30 таблиц и 106 схем.

Актуальность выбранного диссертантом направления вытекает из известной высокой биологической активности, проявляемой производными хиноксалин 1,4-диоксидов, ряд из которых уже нашли применение в медицинской и ветеринарной практике. Однако, ранее описанные производные имеют низкую растворимость в водных средах, что ограничивает их дальнейшие исследования. Кроме того, развитие множественной лекарственной устойчивости наряду с низкой селективностью используемых химиотерапевтических агентов постоянно стимулируют ученых-синтетиков на создание более совершенных препаратов.

Новизна проведённых в рамках данной диссертационной работы исследований заключается в разработке методов синтеза ранее недоступных производных хиноксалин 1,4-диоксидов, изучении региоселективности реакций бензофуроксанов с кетонами и нуклеофильного замещения атомов галогенов в хиноксалин 1,4-диоксидах, изучении биологических свойств полученных соединений.

Из наиболее важных *научных результатов*, полученных диссертантом, следует отметить следующие:

1. Выявлено, что региоселективность реакции бензофуроксанов с кетонами определяется электронными эффектами заместителей в бензофуроксане: электронодонорные группы приводят к образованию 7-замещенных продуктов, в то время как в случае сильных электроноакцепторов преобладают 6-изомеры.
2. Обнаружена высокая региоселективность ароматического нуклеофильного замещения атомов галогенов аминами в 6,7-дигалогенозамещенных хиноксалин 1,4-диоксидах, определяемая электроноакцепторными свойствами заместителей в положении 2 и 3 гетероцикла.
3. Разработаны оригинальные подходы к синтезу 6- и 7-аминопроизводных хиноксалин 1,4-диоксида, обладающих высокой растворимостью в водных средах.

4. Среди синтезированных соединений выявлено более 100 производных, подавляющих рост опухолевых и бактериальных клеток. Обнаружена селективная гипоксическая цитотоксичность ряда соединений.

Достоверность полученных результатов подтверждается применением комплекса физико-химических методов анализа, включая РСА, спектроскопию ЯМР ^1H и ^{13}C , двумерную ЯМР-спектроскопию (HSQC, HMBC), ИК- и масс-спектрометрию высокого разрешения.

Практическая значимость данной диссертационной работы заключается в разработке препаративных методов синтеза производных хиноксалин 1,4-диоксида и комплексном изучении их биологических свойств. Полученные результаты могут быть использованы в научных учреждениях фармакологического профиля с целью создания новых противомикробных и антираковых препаратов, в частности, в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева», «Научно-исследовательском институте фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга», ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Обзор литературы написан обстоятельно и подробно, содержит достаточный объем сведений по существующим на сегодняшний день методам синтеза и модификациям хиноксалин 1,4-диоксидов. Обзор логично систематизирован, а также приведена информация о биологических свойствах производных хиноксалин 1,4-диоксида, в заключении обобщены и проанализированы рассматриваемые в обзоре данные.

Обсуждение результатов состоит из шести разделов, в пяти из которых описаны методы синтеза и химических превращений хиноксалин 1,4-диоксида. В шестой главе изложены результаты скрининга биологической активности, приведен анализ связи структура-активность, а также исследова-

ния, посвященные действию полученных соединений на мишени опухолевых клеток и микроорганизмов.

Экспериментальная часть выполнена грамотно с использованием современного оборудования и методов.

Выводы и заключение по выполненной диссертантом работе изложены логично, характеризуются критическим анализом полученной информации в ходе диссертационного исследования и полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

По работе можно сделать некоторые 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 **6a**», а в соответствующей методике в экспериментальной части берётся десятикратный избыток. Уменьшение избытка до 2,5 для диаминов с третбутоксикарбонильной 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 лёгкости 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 по 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.

По материалам диссертации Буравченко Г.И. опубликовано 2 патента РФ, 6 научных статей в журналах, и 10 тезисов конференций, индексируемых базами данных WoS, Scopus и RSCI. Опубликованные работы полно отражают суть исследования. Автореферат диссертации соответствует основным положениям работы.

Проверка текста диссертации при помощи программы «Антиплагиат» (<http://www.antiplagiat.ru/>) показала достаточную степень оригинальности – 64,25 % (заключение системы «Антиплагиат» прилагается). Необходимо отметить, что основная масса того, что система отнесла к заимствованиям – это стандартизированное описание методик и спектральных характеристик в экспериментальной части, что, безусловно, плагиатом не является.

Высказанные замечания не снижают научной значимости исследования и не влияют на достоверность, а также хорошее впечатление от рассматриваемой работы.

Резюмируя вышесказанное, можно утверждать, что диссертация Буравченко Г.И. является законченным исследованием и по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне удовлетворяет всем требованиям, установленным п.9 Положения о порядке присуждения учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства Российской

Федерации от 24 сентября 2013г. № 842), предъявляемым к кандидатской диссертации, а также 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 ректора РХТУ им. Д.И. Менделеева № 1523ст от 17.09.2021, а её автор – Буравченко Галина Игоревна заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Отзыв ведущей организации на диссертацию и автореферат Буравченко Г.И. обсуждён и одобрен на заседании кафедры органической химии РУДН 10 октября 2022 года, протокол № 0200-15-04/02.

Декан факультета физико-
математических и естественных
наук РУДН, зав. кафедрой
органической химии,
д.х.н., профессор
(1.4.3 – Органическая химия)

Л. Г. Воскресенский

117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.

Тел. (495) 434-66-82, prorektor05@pochta.rudn.ru

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

Подпись руки Воскресенского Л.Г. зав

Учёный секретарь

Учёного совета РУДН, профес



В. М. Савчин