

ОТЗЫВ

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

Производные хиноксалина являются перспективными веществами для создания лекарственных препаратов. Однако, многие биологически активные производные хиноксалин-диоксидов являются плохо растворимыми в воде. Поэтому синтез новых производных с улучшенными фармакологическими свойствами, в т.ч. водорастворимостью, несомненно, является актуальной задачей. Буравченко Г. И. разработан оригинальный способ синтеза 7-замещенных производных хиноксалин-1,4-диоксида и их модификация посредством нуклеофильного замещения атома галогена в аннелированном бензольном кольце. Показана региоселективность обоих процессов, которая может быть объяснена направляющим эффектом/электронными свойствами заместителей как в бензольном, так и в пиразиновом (циано-группа) ядрах. Таким образом был получен представительный ряд хиноксалин-диоксидов, несущих солеобразующий диаминный заместитель. Практическая значимость исследования подтверждена проведенными биологическими испытаниями: идентифицированы соединения-лидеры, блокирующие рост опухолевых клеток, а также соединения, подавляющие рост микроорганизмов.

В целом, работа производит хорошее впечатление и является законченной квалификационной работой. Она достаточно полно опубликована, в том числе часть результатов была запатентована.

При чтении автореферата возникли следующие вопросы и замечания:

1. К сожалению, в автореферате не приведён механизм превращения фуроксанов **2a-k** в оксиды хиноксалинов **3-11a,b**, который бы объяснил наблюдаемую зависимость соотношения 6- и 7-замещённых продуктов.
2. (Стр. 5) Авторы указывают, что образование 6- и 7-замещённых хиноксалинов «объясняется наличием таутомерного равновесия у бензофуроксанов в растворе». Проводились ли исследования зависимости соотношения таутомеров бензофуроксанов от типа заместителя для веществ **2b-i**? Коррелирует ли это соотношение с соотношением выходов 6- и 7-замещённых продуктов **4-11**?
3. Почему авторы сосредоточили своё внимание именно на введении циклического диаминного фрагмента в целевые соединения? Верно ли полагать, что

несопряжённая с ароматическим ядром терминальная аминная группа необходима для хорошего солеобразования? Почему для ациклических аминов исследования ограничились N,N'-этилендиамином (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 гетероциклических соединений более употребляемым является словосочетание «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 для восприятия. Так, на схеме у табл. 1 (стр. 6) для исходных соединений **1a-k** и **2a-k** число отвечает общей структуре соединения, а буква – конкретному набору заместителей R. В продуктах реакции **3-11a** и **6-11b** иначе: уже число отвечает конкретному набору заместителей R, а буква – региоизомеру (структуре) соединения. Циклические диамины на стр. 8 вовсе не имеют числа, а только буквы. На нижней схеме на стр. 8 заместители R¹ и R² 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 раздел «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 недочёты и опечатки: (стр. 3) видимо, фраза «доказательство строения полученных изомеров» должна идти отдельным пунктом; (стр. 5) «ЯМР ¹³C спектров» вместо «спектров ЯМР ¹³C» или совсем нежаргонного «спектров ЯМР на ядрах ¹³C»; (стр. 6) цифры у заместителей R¹ и R² следует писать верхним индексом; (стр. 7) «с полной конверсией исходного» вместо «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»

Указанные недостатки не влияют на общее положительное впечатление от работы. Принимая во внимание актуальность проведенных исследований, новизну и практическую значимость результатов, следует считать, что диссертационная работа «Синтез и биологическая активность новых производных хиноксалин 1,4-диоксида» отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в соответствии с требованиями п. 2 «Положения о порядке присуждения учёных 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), а её автор, Буравченко Галина Игоревна, заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Отзыв подготовил Таболин Андрей Александрович, кандидат химических наук (специальность 02.00.03 - Органическая химия), старший научный сотрудник Лаборатории органических и металл-органических азот-кислородных систем № 9 ИОХ РАН, раб. тел.:+74991355329, e-mail: atabolin@ioc.ac.ru; tabolin87@mail.ru. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им Н.Д. Зелинского Российской академии наук, 119991, г. Москва, Ленинский пр-т, 47

Подпись Таболина А. А. заверяю

Уч


_____/Таболин А. А./
ИОХ РАН, к.х.н.

евец И. К.
10 октября 2022 года