

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ

Буравченко Галины Игоревны на тему «Синтез и биологическая активность новых производных хиноксалин 1,4-диоксида», представленной в Диссертационный совет РХТУ.1.4.01 ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия

Несмотря на достижения современной медицины и фармацевтики, онкологические заболевания по-прежнему занимают лидирующие позиции по смертности в мире. Недостаточная эффективность существующих химиотерапевтических препаратов (узкое терапевтическое окно, возникновение резистентности к их действию у опухолевых клеток) стимулируют постоянный поиск новых биоактивных соединений для лечения злокачественных опухолей, который проводится многими научными группами в мире. Основой для направленного дизайна лекарственных препаратов являются соединения с заведомо известной биологической активностью. Производные хиноксалин 1,4-диоксида нашли применение в медицинской практике, а также используются в ветеринарии для лечения инфекционных заболеваний. Благодаря широкому спектру биологической активности этот класс соединений является перспективной платформой для поиска и разработки новых противоопухолевых средств. Достоинством производных хиноксалин 1,4-диоксида является их селективное действие на злокачественные клетки, находящиеся в условиях гипоксии, а также преодоление лекарственной устойчивости опухолевых линий. Целью диссертационного исследования Буравченко Г.И. ставилась разработка новых направлений химической модификации хиноксалин 1,4-диоксидов для получения биологически активных производных этого класса.

N-Оксидные фрагменты в структуре хиноксалина, очевидно, довольно лабильны, что осложняет работу по получению его производных. Тем не менее, автору удалось успешно решить ряд синтетических задач по модификации хиноксалин 1,4-диоксида и получения библиотек производных этого класса. Впервые были выделены и охарактеризованы минорные изомеры в реакции Бейрута. Выявлена региоселективность гетероциклизации 5-аминопроизводных бензофуороксана с бензоилацетонитрилом и 1-ацил-3,3,3-трифторацетонами, приводящая к 7-аминохиноксалин 1,4-диоксидам. Разработан оригинальный подход к синтезу 7-амино-6-галогенохиноксалин 1,4-диоксидов, для реализации которого предложена препаративная схема синтеза ранее неизвестных 5-аминобензофуороксанов, а также показана высокая селективность нуклеофильного замещения атома галогена в дигалогенозамещенных хиноксалин 1,4-диоксидах с вариацией заместителей в положениях 2 и 3 гетероцикла.

Синтезированные автором производные охарактеризованы широким кругом физико-химических методов анализа (спектроскопия ЯМР, масс-спектрометрия, УФ- и ИК-спектроскопия, ВЭЖХ). Для установления строения продуктов замещения атома галогена в 6,7-дигалогенохиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидах использовались метод квантово-химических расчетов и РСА. Для новых производных проведена оценка антипролиферативной, противомикробной и противопаразитарной активности с последующим анализом связи структура-активность. Автором были найдены интересные закономерности изменения спектра биологической активности в зависимости от заместителей и их положения в хиноксалин 1,4-диоксиде, а также отмечены ключевые закономерности связи структура-свойство. Синтезированные производные хиноксалин 1,4-диоксида представляют интерес для дальнейшего исследования спектра их биологических свойств, а также испытаний *in vivo*.

В качестве замечаний по автореферату можно отметить следующее:

1. В автореферате отсутствуют номера схем.
2. Имеются 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, R¹, R² в производных **6b-m**, **13b-m** → R⁵, R⁶ 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**.

Данные небольшие замечания не снижают научной значимости исследования и не влияют на достоверность, а также на основные выводы, сделанные в работе.

Таким образом, диссертационная работа Буравченко Галины Игоревны характеризуется высокой актуальностью и имеет необходимый уровень научной новизны, а полученные результаты имеют теоретическую и практическую значимость. Положения, выносимые автором на защиту, научно обоснованы, отражают суть проведенного исследования и находят достоверное подтверждение в изложенном материале.

Основные положения диссертации отражены в 18 публикациях в журналах, рецензируемых международными базами данных, из них 6 - в виде научных статей и 12 – в виде тезисов докладов. Автором получено 2 патента РФ. Диссертационная работа прошла апробацию на 18 международных и российских конференциях.

Диссертационная работа Буравченко Галины Игоревны на тему «Синтез и биологическая активность новых производных хиноксалин 1,4-диоксида» представляет собой завершенное исследование, выполненное в соответствии п.п. 1 и 7 паспорта специальности 1.4.3 – Органическая химия и полностью соответствующее требованиям 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 ее автор, Буравченко Галина Игоревна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия

Я согласен на включение в аттестационное дело и дальнейшую обработку моих персональных данных, необходимых для процедуры защиты диссертации Буравченко Галины Игоревны исходя из нормативных документов Правительства, Минобрнауки и ВАК, в том числе на размещение их в сети Интернет на сайте РХТУ им. Д.И. Менделеева, на сайте ВАК, в единой информационной системе.

Заведующий лабораторией №128 гомолитических реакций элементоорганических соединений ИНЭОС РАН им. А.Н. Несмеянова РАН, главный научный сотрудник, доктор химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

119991, ГСП-1, Москва, ул. Вавилова, 28, Институт элементоорганических соединений РАН E-mail: const@ineos.ac.ru тел.: 8-499-135-5033

/Кочетков Константин Александрович/

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской Академии Наук

119991, ГСП-1, Москва, ул. Вавилова, 28,

E-mail: larina@ineos.ac.ru тел.: 8-499-135-5033

Сайт организации: <https://ineos.ac.ru>

Подпись Кочеткова К.А. удостоверяю:

Ученый секретарь ИНЭОС РАН, кхн Гулакова Е.Н.

24.10.2022

