

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Ольги Анатольевны Лузиной «Синтез биологически активных соединений на основе усниновой кислоты», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

На суд диссертационного совета, оппонентов и научной общественности выносится цельное, широкомасштабное, прекрасно спланированное и безукоризненно выполненное исследование, посвященное единственному природному метаболиту – усниновой кислоте. Усниновая кислота принадлежит к природным соединениям, которые давно известны человеку. В индивидуальном виде она была получена в начале 1840-х годов, но её полезные свойства опосредованно использовались ещё раньше, поскольку лишайниками *Usnei* «бородатой», которыми богаты леса России, издавна в народе лечили раны и нарывы. До начала промышленного производства пенициллина, то есть до начала 1940-х годов, именно усниновая кислота использовалась в качестве антибиотика. Изучению биологических эффектов самой усниновой кислоты, а их выявлено (внимание!) около двадцати, и её некоторых производных посвящено более 200 публикаций! Казалось бы, что выбор этого метаболита в качестве ключевого соединения для докторской диссертации весьма не перспективен, если не сказать опасен, с точки зрения получения научной новизны. Однако О.А.Лузина, проработав упомянутый выше огромный массив литературы, пришла к выводу о весьма небольшом ассортименте химических превращений, в которые была вовлечена усниновая кислота, и посвятила ей десять лет своего напряженного труда.

Исследование было прекрасно спланировано. **Во-первых**, были творчески развиты направления функционализации усниновой кислоты, уже приведшие ранее к её биологически активным производным. Так О.А.Лузина значительно увеличила число аминов и гидразинов, в реакции с которыми она вовлекла усниновую кислоту, ею впервые были проведены реакции усниновой кислоты с аминокислотами. В результате было синтезировано около 60 новых производных, относящихся к структурным классам енаминов, гидразонов и пиразолов. Развивая направление этерификации фенольных гидроксильных усниновой кислоты (как это ни странно, до О.А.Лузиной было опубликовано всего две-три работы на эту тему!), диссертантка разработала методы направленного синтеза эфиров усниновой кислоты по гидроксильной группе у атома С(7). Развивая направление восстановления неопределённых связей усниновой кислоты [до О.А.Лузиной была известна всего одна работа о восстановлении связи С(4)-С(4a)], диссертантка изучила реакции взаимодействия усниновой кислоты и некоторых её производных с борогидридом натрия. **Во-вторых**, в ходе выполнения диссертационной работы были синтезированы практически все производные усниновой кислоты, которые возможно получить функционализацией её реакционноспособных связей (групп), в том числе производные с её видоизменённым каркасом. Впервые были синтезированы пиразольные, триазольные, бензимидазольные, бензоксазольные, тиазольные, бензотиазольные производные усниновой кислоты. На основе усниновой кислоты были впервые синтезированы дигидрофлавонолы, флавонолы, флаваноны, ауроны.

Особо отмечу следующее. Наличие в молекуле усниновой кислоты большого числа реакционных центров с одной стороны является плюсом, так как позволяет получить большое число её разнообразных производных, а с другой – существенным минусом, ибо для достижения региоселективности необходимо умело манипулировать защитными группами. Подчеркну, что в ходе своей диссертационной работы О.А.Лузина досконально изучила химию усниновой кислоты, выявила закономерности её реакционной способности, разработала синтетические подходы, позволяющие направленно вводить разнообразные фармакофорные фрагменты в различные части молекулы этого метаболита.

В результате изучения биологической активности синтезированных производных усниновой кислоты были выявлены соединения-лидеры, обладающие высокой

противотуберкулёзной активностью, а также значительной цитотоксической активностью в отношении опухолевых линий клеток крови. Синтезированы соединения, проявившие исключительно высокую ингибирующую способность в отношении ферментов репарации ДНК, обладающие вирусингибирующими свойствами в отношении вируса гриппа А. Большую ценность для планирования будущих модификаций усниновой кислоты представляют результаты проведенного О.А.Лузиной сопоставления строения синтезированных молекул с проявляемой ими биологической активностью.

Всё перечисленное свидетельствует о несомненной **научной новизне и практической значимости** диссертационной работы О.А.Лузиной. Проведенное ею исследование впечатляет продуманностью, масштабностью и тщательностью реализации. Синтезировано около 200 новых соединений, для значительной части которых было проведено тестирование той или иной биологической активности. Отмечу, что исходное сырье – лишайники *Уснеи* и *Кладонии* – собирались специально, а технология выделения из них (+)- и (-)-усниновых кислот была диссертанткой модифицирована и масштабирована. Полученные в ходе выполнения диссертационной работы результаты опубликованы в 25 статьях и обзорах, а также в 8 патентах.

Ольга Анатольевна Лузина является талантливым химиком вообще и синтетиком высочайшей пробы в частности. Она безусловно заслуживает присуждения ей ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 –Органическая химия.

Ведущий научный сотрудник
лаборатории фосфорсодержащих аналогов природных соединений
ФГБУН Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова КазНЦ РАН
(420088, Казань, ул. Арбузова, 8),

д.х.н., профессор

Катаев Владимир Евгеньевич

тел. (843) 273-93-65

e-mail: kataev@iopsc.ru

Катаев

