

ОТЗЫВ

официального оппонента Базарновой Натальи Григорьевны на диссертацию Лузиной Ольги Анатольевны «Синтез биологически активных соединений на основе усниновой кислоты», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Известно, что усниновая кислота и некоторые ее производные проявляют существенный токсический эффект, ассоциированный с гепатотоксичностью. До настоящего времени, исследователям не удавалось провести химическое модифицирование усниновой кислоты с целью получения новых фармакологических агентов с пониженной токсичностью. Высокая противовирусная, противоопухолевая, противовоспалительная и другие виды активности усниновой кислоты позволяют классифицировать ее как исходное вещество с огромным фармакологическим потенциалом и обуславливают актуальность исследований в области поиска методов синтеза биологически активных соединений на основе усниновой кислоты. Одно из важнейших направлений медицинской химии – поиск и разработка новых биологически активных веществ с использованием синтетических трансформаций природных соединений. Усниновая кислота – природное биологически активнейшее вещество, имеющее доступную сырьевую базу, что также немаловажно по ряду соображений экономического и экологического характера.

Актуальность темы исследования О.А. Лузиной несомненна и повышается еще и вследствие того, что она направлена на поиск новых физиологически активных природных органических соединений для фармации и направлена на решение одной из задач ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности до 2020 года и дальнейшую перспективу»:

– выпуск отечественной фармацевтической и медицинской промышленностью стратегически значимых лекарственных средств, жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также медицинских изделий с целью создания конкурентоспособной продукции.

Научные положения, выводы и рекомендации диссертационного исследования изложены на 334 страницах машинописного текста. Оно состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, главы о фармакологических исследованиях, экспериментальной части, выводов, перечня используемых сокращений и обозначений, списка литературы, включающего 338 наименований, и приложения.

Степень обоснованности сформированных автором новых научных положений и выводов логично следует из литературного обзора (2, стр. 11–69), обсуждения результатов исследований (3, стр. 70–136), результатов

фармакологических испытаний производных усниновых кислот (4, стр. 137–172), экспериментальной части (5, стр. 173–289).

В литературном обзоре О.А. Лузиной довольно полно представлены имеющиеся в литературе сведения о биологической активности усниновой кислоты и ее производных. Проанализированы сведения об абсолютной конфигурации усниновой кислоты, антибактериальной, антимикобактериальной, альгицидной, ферментингибирующей активности усниновой кислоты и ее производных, описано фунгицидное, антипротозойное, противовирусное, инсектицидное действие усниновой кислоты и ее производных, проанализированы токсичность усниновой кислоты по отношению к животным, антимиотический, генотоксический эффекты, описаны известные аллергенные и антиоксидантные свойства усниновой кислоты, а также другие свойства.

Убедительно показано, что сведения о биологической активности усниновой кислоты довольно разрозненные, неполные, исследования проводились без какой-либо системности. Исследования биологической активности усниновой кислоты и ее производных проводились многими авторами и научными коллективами, однако результаты исследований далеки от того, чтобы сложилось впечатление об их завершенности, о чем автор работы пишет в заключении к литературному обзору, из чего вытекает цель и задачи исследования.

Для исследования в работе использованы энантиомерно чистые ((+)-изомер выделяли из смеси лишайников рода *Usnea*), (–)-изомер выделяли из лишайника *Cladonia stellaris*) образцы, полученные в результате оптимизированного с участием автора процесса выделения усниновой кислоты.

В работе приведен огромный массив экспериментальных данных, включающий методики синтеза и идентификацию структуры впервые синтезированных 214 соединений. Для осуществления синтеза, выделения, очистки и идентификации структуры органических соединений использован современный арсенал методов, в том числе ВЭЖХ, ТСХ, РСА, ЯМР и др.

В работе О.А. Лузиной, наряду с общепринятыми химическими методами и приемами синтеза и идентификации структуры синтезированных органических веществ, полученных на основе усниновой кислоты, проведены фармакологические испытания вновь синтезированных соединений по общепринятым методикам в соответствующих авторитетных научных центрах (методики определения биологической активности усниновых кислот и их производных описаны в приложении на стр. 323–334).

Научная новизна основных результатов диссертационной работы не вызывает сомнений. Подтверждением этому является выполненное систематическое исследование химических превращений по всем

реакционным центрам энантиомерных молекул усниновой кислоты, не затрагивающих оптически активного центра в них, и испытание фармакологических свойств вновь синтезированных производных усниновой кислоты.

В работе изучены продукты реакции усниновой кислоты с первичными аминами, аминокислотами, гидразинами (нуклеофильная атака по карбонильным группам), проведен направленный синтез сложных и простых эфиров, в том числе с перфторолефинами по фенольному гидроксилу у атома С7. Автором работы впервые проведены реакции по восстановлению карбонильной группы комплексными гидридами бора, разработан метод получения и изучены продукты окисления усниновой кислоты надкислотами (надуксусной) – взаимодействие осуществляется по кольцу А, разрушается ароматическая система, образуются эпоксисоединения.

Разработан удобный и перспективный путь дальнейшей функционализации продуктов бромирования усниновой кислоты и ее метилового эфира. Синтезированы библиотеки новых серусодержащих производных усниновой кислоты с образованием тиоэфиров, сульфонов, сульфоксидов, тиазолов. Изучены реакции бромпроизводных усниновой кислоты и ее метилового эфира с азот-, углерод-, кислородцентрированными нуклеофилами, идентифицирована их структура.

В работе впервые синтезирован ряд продуктов цианоэтилирования: синтезированы новые соединения с двумя цианэтильными фрагментами.

На основе усниновой кислоты впервые синтезированы флавоноиды: хальконы, дигидрофлавонолы, флавонолы, флаваноны, ауруны.

Значимость научной новизны полученных результатов особенно повышается в связи с тем, что автором экспериментально изучена и показана разнообразная биологическая активность ряда вновь синтезированных соединений.

Практическая ценность научных результатов и выводов, полученных О.А. Лузиной по органическому синтезу широкого спектра продуктов посредством химического модифицирования усниновой кислоты и некоторых ее производных особенно высока в свете современных тенденций в медицинской и фармацевтической химии. В работе уже найден ряд молекул, которые можно запускать в доклинические, а в последующем и в клинические испытания.

Материалы диссертационной работы широко освещены в научной печати в 25 статьях в журналах из перечня ВАК РФ и 19 материалах и тезисах докладов, а также 8-ми патентах РФ, обсуждены на научных форумах различного уровня. Исследования проводились при поддержке ряда федеральных программ.

Автореферат и диссертация соответствуют по содержанию, изложены

грамотным лаконичным научным языком, прочтение которых выявляет яркую индивидуальность ученого-химика, легко ориентирующегося в огромнейшем массиве полученных глубоко и тщательно проанализированных им лично экспериментальных синтетических и структурных данных.

При прочтении диссертационной работы возникли некоторые замечания и вопросы, которые в принципе не снижают научной и практической значимости полученных автором результатов и ценности диссертационного исследования.

1. В заключении после литературного обзора нет четкого формулирования вытекающих из него цели и задач исследования.

2. В каждом разделе литературного обзора приведена добросовестная констатация известных экспериментальных данных, но не акцентируется внимание и не высказывается гипотеза химических превращений усниновой кислоты с целью синтеза продуктов с заданной физиологической активностью.

3. Автором не сформулированы основные положения, которые выносятся на защиту.

4. Как и всякая работа, данная диссертация не лишена опечаток, хотя их не так много. Кроме этого имеются неудачные стилистические обороты типа «опубликовано в публикациях»: стр. 124, 127, 136, 172 и др.

5. Для оптически активных соединений приведено удельное вращение, непонятно как оно определялось в работе.

6. Температуры плавления ряда вновь синтезированных органических соединений приведены с более широким интервалом, чем принято для чистых веществ. Непонятно, с чем это связано.

7. В тексте диссертации не указаны условия синтеза (температура): стр. 179, синтез соединений 64, 66–68; стр. 182.

8. В автореферате и тексте диссертации автор использует такие термины как «модификация», «трансформирование», «функционализация», почему их три, а по сути, описываются химические реакции, в результате которых в исходное соединение вводится новая функциональная группа и образуется новое производное. Чем отличаются эти термины по замыслу автора?

9. Допущена, на мой взгляд, некоторая вольная трактовка терминов «синтоны» и «синтетические эквиваленты» (бромпроизводные усниновой кислоты, например).

Учитывая вышеизложенное, необходимо констатировать, что по степени актуальности, обоснованности выводов и сформулированных научных положений в ней, достоверности и новизне научных результатов, информационной ценности для отдельных ученых и научных коллективов,

проводящие поиск и разработку способов синтеза органических веществ для фармации, разрабатывающих лекарственные препараты с различным терапевтическим эффектом, предприятий по органическому синтезу и производству фармацевтических препаратов, для обучающихся и обучающихся по программам высшего профессионального образования по профильным направлениям подготовки бакалавров, специалистов и магистров позволяют заключить, что диссертационная работа О.А. Лузиной «Синтез биологически активных соединений на основе усниновой кислоты», представленная на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, представляет собой законченную научную квалификационную работу, в которой решена крупная научная проблема, имеющая важное значение для научных исследований, проводимых в области органического синтеза биологически активных соединений, и в дальнейшем – для производства фармацевтических препаратов различного терапевтического назначения.

Представленная на отзыв диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление № 842 от 24 сентября 2013 г.), предъявляемым ВАК Министерства образования и науки РФ к докторским диссертациям, а ее автор, Лузина Ольга Анатольевна, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент,
д. х. н., профессор, заведующий
кафедрой органической химии АлтГУ



Н.Г. Базарнова

656049, г. Барнаул, пр-т Ленина, 61
Алтайский государственный университет
Тел. (3852) 29-81-89
E-mail: bazarnova@chem.asu.ru

ПОДПИСЬ
ДОКУМЕНТОВЕД

16.05.2016

