

О Т З Ы В

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

Диссертация посвящена исследованию синтетических трансформаций усниновой кислоты (УК), относящейся к классу дибензофуранов и широко распространённой в разных видах лишайников, что позволяет выделять индивидуальные (+)- и (-)-энантиомеры УК высокой оптической чистоты и получать двойной набор оптических изомеров для сравнения их биологической активности.

Найденный диапазон биологической активности УК привлекателен для дальнейших исследований. Вместе с тем, выявлен существенный токсический эффект УК. Для уменьшения токсичности и создания новых фармакологических агентов приобретают особую актуальность химические трансформации УК. Однако спектр известных химических трансформаций УК весьма узок. По-видимому, причиной этому является большой набор реакционно-способных функциональных групп, оказывающих взаимное влияние, что приводит к непредсказуемому образованию сложных реакционных смесей.

Экспериментальное мастерство автора, его настойчивость и умение понять тонкости проявления реакционной способности сложной структуры УК определили успех работы.

Были разработаны модифицированные методики выполнения реакций УК с аминами, аминокислотами и гидразинами, методы синтеза сложных и простых эфиров УК, позволившие получить большой набор енаминов, гидразонов, пиразолов, диэфиров по фенольным гидроксильным группам.

Показано, что реакция с диазометанолом протекает с расширением цикла С и образованием оксиранового цикла по С(1)-карбонильной группе. Впервые синтезированы О-перфторалкилпроизводные УК.

Изучено восстановление карбонильных групп УК комплексными гидридами бора. Показано, что восстановление наиболее реакционно-способной С(1)=О группы протекает стереоспецифично.

Обнаружена необычная реакция окисления надкислотами УК по кольцу А с нарушением его ароматичности и образованием эпоксидных циклов.

В литературе отсутствуют сведения о галогенпроизводных УК. Поскольку можно полагать, что их дальнейшая трансформация откроет путь получения новых биологически активных соединений, автор значительное внимание в работе уделил bromированию УК и её производных и последующим трансформациям бромпроизводных.

Установлено, что bromирование УК в исследованных условиях протекает только по 6-ацетильной группе кольца А с образованием моно- и дибромпроизводных. Показано существенное влияние водородных связей, о чём свидетельствует более высокая скорость bromирования (20 мин вместо 7 дней) 7-О-метилового эфира УК.

Взаимодействием бромпроизводных УК с алифатическими, ароматическими и гетероциклическими тиолами синтезированы соответствующие тиоэфиры, перокислотным окислением которых получены сульфоны и сульфоксиды. Реакциями bromпроизводного УК с тиомочевинами, тиоамидами и тиосемикарбазами синтезированы производные УК с тиазольным циклом. С другой стороны, показано, что с кислот-, азот- и углеродцентрированными нуклеофилами преимущественно протекает

внутримолекулярная циклизация с образованием фурановых производных. Найдены условия (K_2CO_3 , ДМФА, 90 °С) С-цианэтилирования УК. Разработаны методы синтеза флавоноидов на основе УК.

Таким образом, итогом данной работы явилось доскональное исследование реакционной способности сложного полифункционального природного соединения – усниновой кислоты, позволившее направленно модифицировать УК и синтезировать на её основе большое число разнообразных новых (+)- и (-)-оптически активных соединений.

Проведённое обширное биологическое тестирование выявило производные УК с противовирусной, цитотоксической, противотуберкулёзной активностью. Выявлен синергизм гексафторалкилпроизводных УК, повышающих чувствительность личинок колорадского жука к энтопатогенному грибу *B.bassiana*, что определяет перспективу создания препаратов для борьбы с вредителем картофеля.

Несомненно, представленное обширное, обстоятельно выполненное исследование является существенным вкладом в интенсивно развивающееся направление органической и медицинской химии по селективным трансформациям доступных природных соединений и созданию на этой основе новых лекарственных средств.

Работу характеризует высокий научный и методический уровень с профессиональным использованием современных спектральных методов, что обеспечивает достоверность полученных результатов, имеющих научную и практическую значимость. Основные результаты нашли отражение в 22 статьях и 3 обзорах, опубликованных в рецензируемых отечественных и международных журналах, представлены на многих российских и международных конференциях. Получены 8 патентов.

Не вызывает сомнения, что работа Лузиной Ольги Анатольевны отвечает всем требованиям ВАК России, предъявляемым к докторским диссертациям согласно п.9 "Положения о порядке присуждения учёных степеней в редакции постановления Правительства РФ № 842 от 24.09.2013г., а её автор заслуживает присуждения учёной степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Доктор химических наук, профессор,
главный научный
сотрудник лаборатории
органического синтеза ИНК РАН

Одинокое Виктор Николаевич

Доктор химических наук,
член-корреспондент РАН,
директор ИНК РАН

Джемилев Усеин Меметович

450075, Уфа, проспект Октября, 141
тел.: (347)2842750; e-mail: ink@anrb.ru
Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
Институт нефтехимии и катализа РАН

Подписи В.Н. Одинокое и У.М. Джемилева заверяю:
Ученый секретарь ИНК РАН
к.х.н., с.н.с.

А.Ю. Спивак

