

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки института
физиологически активных веществ

Российской академии наук (ИФАВ РАН)

чл.-корр. РАН  С.О. Бачурин

« 19 »  2016 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физиологически активных веществ Российской академии наук на диссертационную работу Лузиной Ольги Анатольевны «Синтез биологически активных соединений на основе усниновой кислоты», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Диссертационная работа О.А. Лузиной является законченным фундаментальным исследованием, выполненным на актуальную тему в важных областях современной химии – химии природных соединений и медицинской химии. Исследования, проводимые в этих областях, в настоящее время представляют особый интерес, поскольку позволяют решать проблему получения лекарственных препаратов нового поколения на основе природных биологически активных соединений растительного и животного происхождения. Развитие химии природных соединений в последнее двадцатилетие привело к получению целого ряда биологически активных веществ, на основе которых производятся лекарственные препараты. Химическая модификация природных веществ часто приводит к образованию трансформированных природных соединений, по активности значительно превосходящих нативные вещества. Поэтому наряду с получением биологически активных из природных источников большой

интерес для практики представляет разработка методов химической модификации таких соединений с целью получения биологически активных веществ.

Актуальность работы. Природные соединения класса дибензофуранов, в том числе усниновая кислота, широко распространены в природе в качестве мажорных вторичных метаболитов лишайников. Они обладают разнообразным спектром биологической активности, но их химическая модификация крайне мало освещена в литературе, по-видимому, из-за высокой реакционной способности большого набора функциональных групп. Тогда как успешная химическая модификация могла бы изменить некоторые биологические свойства усниновой кислоты, в том числе снизить токсичность и получить новые фармакологические агенты. И в этой связи диссертационная работа О.А.Лузиной, посвященная синтезу новых производных на основе усниновой кислоты и выявлению их биологической активности и токсичности, представляется актуальной и своевременной.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа О.А. Лузиной изложена на 334 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения полученных результатов, данных фармакологических испытаний производных усниновых кислот, экспериментальной части, выводов, списка цитированной литературы, включающего 338 наименований и приложения. Она написана четким и ясным научным языком, удачно структурирована и содержит все необходимые для понимания материала схемы, таблицы и рисунки. Важной частью диссертации О.А. Лузиной является литературный обзор, посвященный биологической активности не только усниновой кислоты, но и её известных производных и родственных усниновой кислоте соединений. Хотя данный обзор и не посвящён химическим трансформациям, он даёт представление о практической ценности этого соединения и о возможностях получения на его основе новых производных с выраженной фармакологической активностью.

Новизна работы. В работе автором проведено систематическое изучение возможностей химической модификации усниновой кислоты, в результате которого выявлены закономерности её реакционной способности, обнаружены неизвестные ранее реакции, приводящие к широкому спектру биологически активных производных разнообразных структурных типов, разработаны синтетические методики, направленного введения фармакофорных фрагментов. В научном отношении диссертационное исследование О.А. Лузиной весьма содержательно и отличается высокой степенью новизны и оригинальности.

К основным достижениям диссертации О.А.Лузиной можно отнести следующие результаты.

Разработаны способы направленного синтеза эфиров усниновой кислоты по гидроксильным группам фенольного фрагмента.

Изучено взаимодействие усниновой кислоты и некоторых ее производных с диазометаном. Показано, что реакция протекает по нескольким направлениям, среди которых расширение цикла, образование оксиранового цикла по карбонильной группе и образование метилового эфира.

Исследованы реакции восстановления карбонильных групп усниновой кислоты комплексными гидридами бора. Автором показано, что карбонильные группы реагируют последовательно, проведено исследование механизма реакции восстановления одной из карбонильных групп.

Автором предложен новый способ окисления усниновой кислоты и ее производных органическими пероксикислотами, приводящий к образованию соединений, содержащих эпоксидные циклы.

Разработана методика для направленного бромирования усниновой кислоты. Реакцией бромпроизводных усниновой кислоты и её метилового эфира с серосодержащими соединениями синтезированы библиотеки новых производных усниновой кислоты. Окислением полученных тиоэфиров синтезированы новые производные усниновой кислоты, содержащие сульфо-

и сульфоксидные группы. Изучены возможности энантиоселективного окисления тиоэфиров в сульфоксиды.

Автором исследованы возможности получения новых производных усниновой кислоты реакцией бромпроизводных усниновой кислоты и её метилового эфира с O-, N-, и C-центрированными нуклеофилами.

Разработан метод цианэтилирования усниновой кислоты и её производных, приводящий к продуктам C-алкилирования, содержащим по два цианэтильных фрагмента.

На основе усниновой кислоты предложены подходы к получению соединений с флавоноидными остовами. Осуществлен синтез соединений, содержащих структурный фрагмент халконов, на базе которых синтезированы соединения с флавоновым, дигидрофлавоновым и флавононовым остовом. Синтезирован большой набор соединений, содержащих структурный фрагмент ауранов. Следовательно, содержание диссертации полностью соответствует заявленной специальности 02.00.03 – органическая химия.

Особый интерес представляют приведённые автором в работе данные скрининга биологической активности ряда синтезированных соединений, которые позволяют не сомневаться в практической значимости проведённой работы.

Экспериментальная часть диссертации содержит подробные методики синтеза новых соединений. Приведены физические и спектральные характеристики, а также данные масс-спектров высокого разрешения или элементного анализа полученных веществ. В приложении к диссертационной работе приведены методики, использованные для определения биологической активности новых соединений.

Таким образом, четко сформулированная задача, тщательно выполненный эксперимент и критический анализ полученных результатов и литературных данных позволили О.А. Лузиной на основании всего

материала диссертации сделать обоснованные выводы, достоверность и новизна которых не вызывает сомнений.

Работа выполнена на высоком научном уровне с использованием современных физико-химических методов исследования. Она имеет большое значение для развития химии природных соединений. Полученные в диссертации данные о реакционной способности усниновой кислоты позволяют прогнозировать химическое поведение других природных соединений класса полифенолов и расширяют возможности направленного синтеза разнообразных производных на основе природных соединений как растительного, так и животного происхождения.

В целом работу характеризует высокая культура исследования, оригинальность замысла и исполнения, бесспорная научная новизна и фундаментальная значимость полученных результатов; большая часть экспериментальной работы выполнена лично автором.

Основное содержание диссертации изложено в 25 статьях, включая 3 обзора, в ведущих международных и отечественных рецензируемых журналах, внесенных в Перечень журналов и изданий, утвержденных Высшей аттестационной комиссией. Оно также представлено в 20 докладах на международных и отечественных научных конференциях.

Практическая значимость. Практическая значимость работы отражена в 8 патентах, подтверждающих высокую ценность и оригинальность полученных Лузиной О.А. соединений.

Результаты работы О. А. Лузиной могут быть использованы в НИОХ им. Н.Н.Ворожцова СО РАН, ИОХ РАН им. Н.Д. Зелинского, МГУ им. М.В. Ломоносова, ИОФХ КНЦ РАН им. А. Е. Арбузова, ИрИХ СО РАН им. А.Е. Фаворского, ИФАВ РАН, ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН, ТИБОХ ДВО РАН им. Г. Б. Елякова и других организациях, занимающихся изучением химии природных соединений, а также синтезом физиологически активных веществ.

Диссертация О. А. Лузиной представляет собой завершённое исследование, она логично построена, хорошо написана и аккуратно оформлена. К числу замечаний, возникших при ознакомлении с рукописью, можно отнести следующие пожелания по экспериментальной части:

- 1) не для всех оптически активных соединений приведено значение удельного вращения;
- 2) отсутствует единообразие в оформлении спектров ЯМР, что затрудняет их понимание.

Приведенные замечания, однако, не влияют на общее хорошее впечатление и высокую оценку рассматриваемой диссертации. Результаты работы с достаточной полнотой отражены в серии статей, опубликованных в отечественных и международных журналах, входящих в список ВАК, и в тезисах докладов отечественных и международных конференций. Эта работа - безусловно, творческий, содержательный, новый и оригинальный вклад в химию природных соединений. Результаты, представленные в диссертационном исследовании, получены автором или при его непосредственном участии. Каждое из сформулированных в работе научных положений и заключений обоснованы, их достоверность не вызывает сомнений; полученные результаты и окончательные выводы полностью соответствуют поставленным целям и задачам. Диссертация полностью отвечает критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации, в нем отражены главные идеи исследования и представлены научные выводы.

Диссертационная работа О. А. Лузиной относится к разряду высококвалифицированных фундаментальных научных исследований, совокупность положений которых можно классифицировать как новое крупное достижение в области органической химии. По объёму и качеству проведённого эксперимента, по новизне и актуальности полученных

результатов, по научно-методическому уровню и практической значимости диссертация О. А. Лузиной отвечает всем требованиям ВАК, предъявляемым к докторским диссертациям (п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утв. постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842), а ее автор **Лузина Ольга Анатольевна** заслуживает присуждения искомой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 - «Органическая химия».

Настоящий отзыв обсужден и принят на научном семинаре сотрудников Отдела медицинской и биологической химии ИФАВ РАН. Присутствовало на заседании 15 чел. Результаты голосования: «за» – 15 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 5 от 19 апреля 2016 г.

Составитель отзыва Серков Игорь Викторович, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории специального органического синтеза Отдела медицинской и биологической химии ИФАВ РАН.

 (И.В.Серков)


28.04.2016 г. Серкова уверено
И.В. Серков

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологически активных веществ Российской академии наук (ИФАВ РАН)

Россия, 142432, г. Черноголовка Московская обл., Северный проезд, д.1.

Тел: (496) 524-95-08 • Факс:(496) 524-95-08 • E-Mail: ipas@ipac.ac.ru