

## ОТЗЫВ

Официального оппонента по диссертации  
Мусияк Веры Васильевны «Синтез и биологическая активность конъюгатов пурина  
с аминокислотами и гетероциклическими аминами», представленной на соискание  
учёной степени кандидата химических наук по специальности  
02.00.03 – *органическая химия*

Пурин впервые синтезирован в 1899 г. нобелевским лауреатом (1902 г.) Эмилем Фишером. Тривиальное название «пурин» («чистая моча») предложено Э. Фишером за 5 лет до даты первого успешного синтеза из мочевой кислоты. В 20-м веке производные пурина распознаны как важнейшие молекулы, необходимые для реализации механизмов живой природы. Структура двойной спирали ДНК с комплементарными парами пуриновых и пиримидиновых оснований представлена Джеймсом Уотсоном и Френсисом Криком, лауреатами (совместно с Морисом Уилкинсом) Нобелевской премии 1962 г. Ключевую роль в этом открытии, безусловно, играла Розалинда Франклин. «Забытая леди ДНК» впервые получила рентгенограммы фрагментов двойной спирали, на которых четко и безошибочно распознавались соответствующие комплементарные («пурин-пиримидин») пары. Позже были выдвинуты и реализованы на практике гениальные идеи Гертруды Элайон (Нобелевская премия 1988 г.). С именем этого ученого прочно связаны новые принципы конструирования молекул лекарственных соединений. В первую очередь, это касается активных фармацевтических ингредиентов, содержащих фрагменты пуриновых субстратов. Достаточно упомянуть три объекта исследований и разработок Г. Элайон: ацикловир, 6-меркаптопурин, 3'-азидо-2'3'-дидезокситимидин (АЗТ). 21-ый Век продолжает удивлять и восхищать великими открытиями, непосредственно связанными с химией пурина. Ада Йонат, Венки Рамакришнан, Томас Стейц – нобелевские лауреаты, получившие эту награду в 2009 г. за установление механизма действия клеточных рибосом. В основе этого механизма лежит кодирование молекулярной структуры аминокислоты протеина участком антикодона нуклеотидной цепи транспортной РНК.

Учитывая исключительный интерес к химии пурина, гигантское число публикаций, посвященных различным граням этой бесконечной темы, я искренне

сомневался в том, что молодой исследователь сможет найти в этом пространстве какое-то новое направление. Должен признаться, что я ошибался. Знакомство с аналитическим обзором (Глава 1 рукописи), в котором цитируются и анализируются данные 151 современной публикации, убедило в том, что В.В. Мусияк не только прекрасно ориентируется в современной библиографии в области химии пурина и родственных проблемах, но также способна распознать и акцентировать внимание на малоизученных, но, тем не менее, весьма перспективных направлениях химии пурина. Этот анализ позволил соискателю предложить стратегический план квалификационной работы. Основой исследования стал синтез новых пурин-6-ил конъюгатов с  $\alpha$ - и  $\omega$ -аминокислотами, а также производными пирролидина и родственных насыщенных азотсодержащих гетероциклических соединений.

Таким образом, актуальность темы диссертационной работы Мусияк Веры Васильевны не вызывает сомнения. Предпосланный основным главам и разделам рукописи обзор библиографии носит аналитический характер, что позволяет соискателю ученой степени обосновать и четко сформулировать цель и задачи диссертационного исследования. Отмечу оригинальный и смелый замысел автора и научного руководителя диссертации, который привел к необходимости сосредоточиться на синтезе и исследованиях малоизученных пурин-6-ил конъюгатов. Последние с полным правом можно рассматривать как структурные аналоги природных пуриновых оснований. Важно, что объективная оценка научной новизны, практической значимости результатов настоящей работы может быть выполнена только с учетом мультидисциплинарного характера исследования. Соискателя ученой степени отличает превосходное владение методологией современного тонкого органического синтеза, умение ориентироваться в сложном и тонком мире хиральных молекул, трезвая оценка возможностей и ограничений квантово-химических (*ab initio*) расчетов, возможностей современных инструментальных методов оценки строения, индивидуальности и реакционной способности молекул органических соединений. Для синтеза целевых конъюгатов и их предшественников экспериментатор использует широкий спектр химических превращений, в том числе несколько именных реакций. Целенаправленно подбирая для каждого случая оптимальные условия: растворитель, температурный режим,

каталитическую систему, время, диссертант в большинстве случаев добивается успеха. А именно: целевые продукты получены с выходом 28-88%, строение и индивидуальность этих объектов строго доказаны. Приятной неожиданностью стали пусть робкие, но вполне осознанные и конкретные попытки автора использовать для оценки реакционной способности пуриновых субстратов полузабытые химиками-синтетиками методы физической органической химии. Полагаю, что благодаря этому автор добилась лучшего понимания особенностей уникальности пуриновой системы, которая самой природой одарена способностью участвовать в протолитических равновесиях различных типов. А именно: протонирование по атомам азота «пиридинового» типа ( $pK_{BH^+}$ ), кислотная диссоциация с участием атома азота «пиррольного» типа ( $pK_a$ ), прототропная таутомерия, множественные «нековалентные» взаимодействия, такие как водородное связывание. Этот пласт информации лишь фрагментарно затронут автором на примере прототропной таутомерии ( $N^9H \leftrightarrow N^7H$ ), сопоставления констант основности пуринов и пирролидинов, не вполне корректно называемых «гетероциклическими аминами». Но и этот, пусть небольшой, но исключительно важный шаг к пониманию изучаемых химических превращений заслуживает одобрения и поддержки. Полагаю, что следует также высоко оценить профессиональную подготовку автора в направлении контроля энантиомерной и диастереомерной чистоты конъюгатов. Здесь реализован практически весь арсенал методов и приемов, находящихся в руках химиков-органиков 21-го века. Впрочем, достижения молодого исследователя в этой области структурной органической химии не стали для меня неожиданными. Естественно, что в распоряжении соискателя оказался огромный научный задел, возможность творческого взаимодействия с сотрудниками профильной лаборатории ИОС УрО РАН, возглавляемой д.х.н. В.П. Красновым. Отдельным и весьма объемным блоком рецензируемой диссертации являются исследования биологической активности, выполненные с привлечением профильных научно-исследовательских центров, локализованных в Екатеринбурге и Москве. Впечатляет объем исследований противовирусной и антимикробной активности образцов соединений, полученных в ходе совместной работы с профильными научными учреждениями. Безусловно, полученные результаты интересны с научной и практической точек зрения. Однако

методологически, как полагаю, планирование исследования активности выполнено не наилучшим образом. Как известно, поиск перспективных лекарственных кандидатов при помощи внесистемного скрининга малоэффективен. Было бы правильно осуществить предварительный прогноз спектра биологической активности пурин-б-ил конъюгатов, используя современные компьютерные ресурсы и базы данных. В этом случае, как мы убедились неоднократно на своих объектах, у соискателя степени был бы реальный шанс выбрать биологические мишени для своих объектов более осознанно и рационально. Полагаю, что такой подход положительным образом сказался бы на результатах *in vitro* и *in vivo* исследований.

Отмеченные по тексту отзыва недостатки **не носят** принципиального характера и **не отражаются** на оценке диссертации в целом.

Представленная на отзыв диссертационная работа является завершенным квалификационным исследованием, удовлетворяющим критериям актуальности, научной новизны и практической значимости. Полученные соискателем экспериментальные данные достоверны. Выборочная поверка по правилу Лорана не выявила ошибок в брутто-формулах и элементном составе синтезированных соединений. Эксперимент описан в объеме, достаточном для воспроизведения грамотным синтетиком. Вероятность плагиата полностью исключена. Выводы носят обобщающий характер. Основные результаты работы изложены в 15 публикациях. Пять публикаций из этого списка размещены в международных периодических изданиях, реферируемых в базах данных и системах цитирования WoS и Scopus. Подчеркну, что указанные периодические издания входят в разрешительный список ВАК РФ. Соискателем получены 3 патента на изобретения, имеющие прямое отношение к теме диссертации. Материалы диссертации прошли апробацию на 6 всероссийских и международных научных форумах.

Автореферат и рукопись диссертации оформлены **в соответствии** с требованиями и стандартами, указанными в информационных документах ВАК РФ. Автореферат **отражает** содержание рукописи.

**Резюме:** диссертационная работа Мусяк Веры Васильевны «Синтез и биологическая активность конъюгатов пурина с аминокислотами и

гетероциклическими аминами» удовлетворяет всем требованиям, установленным п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатской диссертации. Автор диссертационного исследования «Синтез и биологическая активность конъюгатов пурина с аминокислотами и гетероциклическими аминами», Мусияк Вера Васильевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «органическая химия».

19 ноября 2018 г.

Официальный оппонент:  
Профессор, доктор химических наук

И Владимир Аронович Островский

Почтовый адрес: Санкт-Петербург, 190013, Московский просп., 26;

Тел.: +7(921

E-mail: [va\\_ostrovskii@mail.ru](mailto:va_ostrovskii@mail.ru);

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)" (СПбГТИ(ТУ))

Должность: профессор кафедры химии и технологии органических соединений азота.

Ученое звание: профессор.

Подпись Островского В.А.  
Начальник отдела кадров

удостоверяю



Островского