

Утверждаю

Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки
Новосибирский институт
органической химии
им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения
Российской академии наук
д.ф.-м.н., профессор



Е.Г. Багрянская

«16» июня 2022 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (ФГБУН НИОХ СО РАН).

Диссертация Финке Анастасии Олеговны «Разработка каталитических методов синтеза триазольных, пиримидиновых и трифторметильных производных полициклических алкалоидов изохинолинового типа - синоменина и тебаина» выполнена в Лаборатории медицинской химии НИОХ СО РАН.

Соискатель Финке А.О. работала в НИОХ СО РАН с марта 2015 года в должности лаборанта Лаборатории медицинской химии, затем с августа 2018 г. – переведена на должность младшего научного сотрудника Лаборатории медицинской химии НИОХ СО РАН.

В июне 2018 года Финке А.О. окончила Новосибирский Государственный Университет, Факультет Естественных наук по специальности 04.05.01 «Фундаментальная и прикладная химия» (кафедра органической химии), с июля 2018 г. по настоящее время обучается в очной аспирантуре НИОХ СО РАН (приказ о зачислении № 78 от 17.07.2018 г.).

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2022 г. ФГБУН НИОХ СО РАН.

Тема диссертационной работы утверждена на заседании Ученого Совета НИОХ СО РАН (протокол № 5 от 31 мая 2022 г.).

Научный руководитель – д.х.н., профессор Шульц Эльвира Эдуардовна, занимает должность заведующей лабораторией медицинской химии НИОХ СО РАН.

Отзыв рецензента к.х.н., старшего научного сотрудника, заведующего Лабораторией химии нуклеиновых кислот Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН Купрюшкина Максима Сергеевича на диссертационную работу – положительный.

При обсуждении диссертационной работы на заседании семинара Отдела медицинской химии были заданы следующие вопросы:

1. В названии работы фигурируют «каталитические методы». Какой смысл в это вкладываете? Предполагается ли, что альтернативные методы без использования катализаторов уже изучены на данных субстратах?

2. Что использовали в качестве сравнения при изучении анальгетической активности производных изохинолиновых алкалоидов?

3. Цель заключалась в усилении анальгетического эффекта изохинолиновых алкалоидов?

4. Что использовали в качестве отрицательного и положительного контроля при изучении анальгетической активности?

5. Основания при получении пиримидинов подбирали индивидуально в каждом случае?

6. Насколько сильно оказывает влияние стереохимия цикла D и весь остов алкалоида на реакционную способность ароматического кольца A?

7. Почему в реакциях, представленных на слайде 20, используете карбонат калия в качестве основания, хотя ранее показали, что и с карбонатом натрия реакции протекали хорошо?

8. В каком виде использовали TBAF?

9. Откуда появляется протон гидроксильной групп в превращении соединения **67** в **68**?

10. Использовали ли другие, более сильные основания, для попытки восстановления обеих карбонильных групп сукцинимидного фрагмента?

11. Поясните более конкретно, в чем заключался поиск взаимосвязи структура-активность?

12. Что вкладываете в понятие «препаративные методы»?

13. Можно ли масштабировать указанные процессы до промышленных? На каких стадиях могут возникнуть проблемы?

14. Известная ли модель мишени использовалась для молекулярного докинга? Как соотносятся полученные значения энергий связывания с уже известными?
15. Соответствуют ли полученные соединения правилу Липински?
16. Какой механизм превращения соединения **68** в **69**?
17. Восстановление, приведенное на слайде 21, использовалось для увеличения растворимости? Это измеряли дополнительно?
18. Можно ли регулировать соотношение продуктов **23** и **23a**?
19. Почему использовали для кросс-сочетания толуол (слайд 24)? Может ли присоединиться ещё один эквивалент ацетиленида?
20. Почему нуклеофильное присоединение трифторметильного аниона идёт селективно по карбонильной группе? Возможно ли присоединение по двойной связи?
21. Рассматривали возможность введения пиперидинового заместителя в структуру алкалоидов?
22. Все ли задачи согласуются с выводами?

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Финке А.О. посвящена направленной модификации доступных изохинолиновых алкалоидов – тебаина и синоменина. Разработаны методы синтеза α,β -ацетиленовых кетонов C-аннелированных производных тетрагидртебаина и 4-*O*-метилсиноменина, подобраны каталитические системы, обеспечивающие селективность протекания реакции карбонилирования-кросс-сочетания, предложены методы введения арилпиримидиновых и 1,2,3-триазольных заместителей в ароматическое кольцо А C-аннелированных тетрагидртебаинов и 4-*O*-метилсиноменина, и способы синтеза производных морфинановых алкалоидов, содержащих трифторметильный заместитель в кольце С.

Актуальность темы

Синтетические трансформации природных морфинановых алкалоидов – тебаина, кодеина и 14-гидрокси Кодеина представляют весьма перспективный путь к производным дигидроморфинанов и 6,14-эндо-этенорморфинанов, образующим важную группу лигандов опиоидных рецепторов, фармакологически ценных агентов и анти-наркоманийных препаратов. Особое значение приобретает изучение синтетических модификаций структур оптических антиподов морфинановых алкалоидов - тебаина (дигидртебаина, кодеина, 14-гидрокси Кодеина) и синоменина. Так, на основе указанных соединений получен ряд перспективных агентов, содержащих разнообразные заместители в положениях C-7,8, в том числе аннелированные азотсодержащие гетероциклы. Значительно меньше внимания уделено химическим превращениям

морфиновых алкалоидов по ароматическому кольцу А и по положению С-6. Исследования в этом направлении позволят получить новые фундаментальные данные о влиянии тонкого строения веществ на особенности химических превращений и фармакологические свойства. В связи с этим, исследования, направленные на разработку каталитических методов введения гетероциклических заместителей в ароматическое кольцо А С-аннелированных тетрагидротебаинов и 4-О-метилсиноменина, и способов синтеза производных морфиновых алкалоидов, содержащих трифторметильный заместитель в кольце С, а также получение и анализ данных по взаимосвязи структура-активность новых соединений, являются актуальными и открывают перспективы разработки новых агентов с селективностью действия.

Научная новизна работы

Осуществлена селективная модификация 4-О-метилсиноменина и 6,14-эндо-этенотетрагидротебаина с введением 1,2,3-триазольных гетероциклических заместителей в положение С-1 морфинового остова на основе CuAAC-реакции 1-этинилпроизводных алкалоидов с азидами различной природы. Разработаны эффективные подходы к синтезу α,β -ацетиленовых кетонов ин-онового строения реакцией кросс-сочетания 1-этинилзамещенных 4-О-метилсиноменина и 6,14-эндо-этенотетрагидротебаина с хлорангидридами бензойных кислот. Изучены условия реакции карбонилирования-кросс-сочетания 1-иод-4-О-метилсиноменина или 1-иод-6,14-эндо-этенотетрагидротебаина с хлорангидридами бензойных кислот. Изучены условия реакции карбонилирования-кросс-сочетания 1-иод-4-О-метилсиноменина или 1-иод-6,14-эндо-этенотетрагидротебаина с арилациленами в присутствии гексакарбонила молибдена в качестве источника оксида углерода и предложен метод синтеза α,β -ацетиленовых кетонов изомерного он-инового строения. Показано, что каталитическая система $\text{PdCl}_2 - (1\text{-Ad})_2\text{Pb}$ обеспечивает селективность реакции карбонилирования-кросс-сочетания. Установлена высокая активность новых изомерных α,β -ацетиленовых кетонов в реакции циклоконденсации с амидиниевыми солями различной природы. Выявлены структурные особенности амидинов, влияющие на реакционную способность в процессе образования замещенного пиримидинового цикла. Предложены условия получения 1-пиримидинилзамещенных производных морфиновых алкалоидов одnoreакторным методом.

Изучены превращения 1-пиримидинил-6,7,8,14-эндо-этенотетрагидротебаинов. Установлено, что восстановление 1-пиримидинил-7 α ,8 α -(*N'*-фенилпирролидиндионо)-тетрагидротебаинов действием NaBH_4 в тетрагидрофуране протекает селективно по С-2' карбонильной группе пирролидиндионового цикла и приводит к образованию 6,14-мостиковых морфинов лактамного типа - 2' α -гидрокси-5'-(оксопирролидино)-тетрагидротебаинов. Реакция О-деметиляции арилметилового эфира в положении С-3

пиримидинсодержащих аннелированных тетрагидротебаинов действием избытка VBr_3 в хлороформе, сопровождается 6-*O*-деметилованием алкилметилового эфира и приводит к образованию 1-пиримидинил-6,7,8,14-эндо-этно-6-*O*-деметил-тетрагидроорипавинов.

Предложены хемоселективные методы синтеза 4-*O*-метил-6-трифторметилсиноменин-6-ола и 14-гидрокси-6-трифторметилкодеина, включающие реакцию 4-*O*-метилсиноменина или 14-гидроксикодеинона с реагентом Рупперта-Пракаша в присутствии каталитического количества TBAF в ТГФ и десилилирование полученных силоксиэфиров.

Теоретическая значимость работы

Полученный комплекс экспериментальных данных вносит существенный вклад в теоретические представления о диапазоне реакционной способности С-мостиковых 7,8-аннелированных производных тетрагидротебаина, 14-гидроксикодеинона и 4-*O*-метилсиноменина, раскрывают новые грани синтетического потенциала изохинолиновых алкалоидов морфинанового типа, направленного на создание селективных методов получения функционально-замещенных соединений, в том числе, содержащих трифторметильные заместители в положении С-6, или гетероциклические заместители в положении С-1 остова.

Практическая значимость работы

Широкое варьирование реагентов и условий реакций привело к созданию химических библиотек ранее неизвестных биологически активных соединений. По результатам проведенного исследования сотрудниками отделения биологии и химии Крымского Федерального университета им. В.И. Вернадского, в ряду 1-пиримидинозамещенных тетрагидротебаинов получены данные о влиянии структурных особенностей в пиримидиновом фрагменте на селективность обезболивающего действия. По результатам изучения цитотоксичности пиримидиновых производных 4-*O*-метилсиноменина в Институте медицины и психологии В. Зельмана НГУ в отношении опухолевых клеток человека, выявлены перспективные для дальнейшего исследования цитотоксические агенты.

Методология и методы исследования. В ходе выполнения работы применялись современные методы органического синтеза. Разделение реакционных смесей, выделение и очистка соединений осуществлялись методами колоночной хроматографии и кристаллизации. В работе использовались физико-химические методы установления структуры и чистоты химических соединений: ИК-, УФ-, ЯМР спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения, поляриметрия.

Степень достоверности. Высокая достоверность полученных результатов обеспечена тщательностью выполнения экспериментов и использованием современных физико-химических методов исследования структур получаемых соединений. Строение всех впервые синтезированных веществ доказано методами ИК, УФ, ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Достоверность результатов подтверждается независимой экспертизой опубликованных материалов в рецензируемых научных изданиях и апробацией на российских и международных конференциях.

Диссертационная работа соответствует специальности 1.4.3 органическая химия.

Результаты работы могут быть использованы в научно-исследовательской практике ФГБУН НИОХ СО РАН, а также в лабораториях других научных организаций: ФГБУН Институте элементоорганических соединений РАН им. А. Н. Несмеянова (г. Москва), ФГБУН Иркутском институте химии СО РАН им. А.Е. Фаворского (г. Иркутск), ФГБУН Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН (г. Казань), Институте химии Уфимского НЦ РАН (г. Уфа), ФГБУН Институте нефтехимии и катализа РАН (г. Уфа), ФГБУН Институте химической кинетики и горения СО РАН (г. Новосибирск), ФГБУН Институте проблем химико-энергетических технологий СО РАН (г. Бийск).

Полнота опубликования результатов. По теме диссертационной работы опубликовано 2 статьи в рецензируемых международных изданиях и тезисы 5 докладов на российских и международных конференциях.

Статьи в рецензируемых журналах:

1. A.O. Finke, M.Y. Ravaeva, V.I. Krasnov, I.V. Cheretaev, E.N. Chuyan, D.S. Baev, E.E. Shults Cross-coupling-cyclocondensation reaction sequence to access a library of ring-C bridged pyrimidinotetrahydrothebaines and pyrimidinotetrahydrooripavinesю *ChemistrySelect.* – 2021. – V. 6. – N 29. – P. 7391–7397.
2. A.O. Finke, V.G. Kartsev, E.E. Shults Synthesis of sinomenine alkaloid derivatives containing a pyrimidine substituent in ring A. *Chem. Heterocyclic Compd.* – 2021. – V. 57. – N 9. – P. 934-943.

Материалы диссертационной работы представлены на конференциях:

1. А.О. Финке, Э.Э. Шульц. Регио- и стереоселективный синтез конъюгатов 7,8-(*N*-фенилпирролидино)-6,14-эндо-этенотетрагидротебаина с замещенными пиримидинами. Сборник тезисов научной конференции «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней», Школа-конференция молодых ученых «Органическая химия: традиции и современность», С. 94, Пансионат МГУ Красновидово, 17-20 января 2020 г. (устный доклад).

2. А.О. Финке, М.Ю. Раваева, Д.С. Баев, Э.Э. Шульц. Хемоселективный подход к 1-пиримидино-7,8-(*N*-фенилпирролидино)-6,14-эндо-этно-6,7,8,14-тетрагидроорипавинам, основанный на последовательности реакций кросс-сочетания–гетероциклизации. Сборник тезисов докладов Первой всероссийской школы по медицинской химии для молодых ученых MEDCHEMSCHOOL2021, С. 134. Новосибирск, 4-9 июля 2021 г. (устный доклад).
3. K.P. Cheremnykh, A.O. Finke, V.A. Savelyev, E.E. Shults. Multicomponent design and step-economy synthesis of new pharmacologically promising agents based on plant alkaloids. Abstract 14-th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. P. 9. Tashkent. Uzbekistan. October 7-8, 2021. (пленарный доклад).
4. А.О. Финке, Е.А. Морозова, Т.Г. Толстикова, Э.Э. Шульц. Синтез модифицированных по кольцу А производных алкалоидов синоменина и тетрагидротейбаина по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения. Сборник тезисов Всероссийского конгресса по химии гетероциклических соединений, «КОСТ-2021», С. 306. Сочи, Россия, 2021. (стендовый доклад)
5. А.О. Финке, Э.Э. Шульц. Синтез и изучение новых производных алкалоида синоменина. Сборник тезисов, СТОС-2022, С. 121. Шерегеш, Россия, 20-26 марта 2022. (устный доклад).

Вклад соискателя в публикации. Во всех публикациях вклад, внесенный соискателем в химическую часть исследования (выполнение экспериментальной работы, обсуждение результатов химического эксперимента и подготовку материала к публикации), является основным.

Представленные в работе результаты получены автором или при его непосредственном участии. Соискателем осуществлены поиск, анализ и обобщение научной литературы по теме диссертации, планирование и проведение всех химических экспериментов, хроматографическое разделение реакционных смесей, выделение новых индивидуальных соединений, а также структурная идентификация веществ с использованием спектральных данных. Автором внесен существенный вклад в формирование общего направления работы и подготовку научных публикаций по теме исследования. Соискатель осуществлял подготовку всех публикаций к печати и представлял доклады по теме диссертационной работы на научных конференциях. Опубликованные работы достаточно полно отражают содержание диссертационной работы.

Во время выполнения диссертационной работы Финке А.О. проявила себя самостоятельным и квалифицированным исследователем. В период обучения в

аспирантуре Финке А.О. занималась педагогической деятельностью, была руководителем курсовой работы студентов 2-ого курса ФЕН НГУ Александровой Дарьи Викторовны в 2020 году и Галкина Дмитрия Леонидовича в 2021 году. В 2022 году Финке А.О. вела лабораторный практикум по органической химии у студентов ИМПЗ НГУ.

Финке А.О. являлась исполнителем гранта РФФИ-Аспиранты (проект № 19-33-90084), соисполнителем инициативного проекта РФФИ (№ 18-03-01012) и проекта РНФ (№ 18-13-00361).

Диссертационная работа «Разработка каталитических методов синтеза триазольных, пиримидиновых и трифторметильных производных полициклических алкалоидов изохинолинового типа - синоменина и тебаина» Финке Анастасии Олеговны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 органическая химия.

Заключение принято на заседании семинара отдела медицинской химии ФГБУН Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН.

Присутствовало на заседании 48 чел., в том числе 25 кандидатов наук и 11 докторов наук. Результаты голосования: «за» - 48, «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол № 5 от 15.06.2022 года.

Председатель семинара,
Зав. отделом медицинской химии
НИОХ СО РАН
д.х.н., профессор, чл.-корр. РАН



Салахутдинов Н.Ф.

Секретарь семинара,
к.х.н.



Волкова А.Н.

15.06.2022 г.