

ОТЗЫВ

ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу **Финке Анастасии Олеговны**

«Разработка каталитических методов синтеза триазольных, пиримидиновых и трифторметильных производных полициклических алкалоидов изохинолинового типа – синоменина и тебаина»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности
1.4.3. Органическая химия.

Гетероциклические изохинолиновое и тетрагидроизохинолиновое ядра образуют структурную основу большого числа растительных алкалоидов, многие из которых являются ценными и широко применяемыми лекарственными веществами. Поиск эффективных путей модификации таких полифункциональных соединений представляет возможность не только разработки селективно действующих агентов с уменьшенной токсичностью, но в значительной степени является основой широкого круга селективных превращений. Представленная работа «Разработка каталитических методов синтеза триазольных, пиримидиновых и трифторметильных производных полициклических алкалоидов изохинолинового типа - синоменина и тебаина» **является актуальной**, поскольку в ней решены задачи селективных модификаций 4-*O*-метилсиноменина, 14-гидроксикодейнона и 6,14-эндо-этно-[*N*-фенил-(7 α ,8 α -пирролидин-2',5'-дионо)]тетрагидртебаина по положениям C-1 и C-6 остова и предложены методы синтеза изохинолиновых алкалоидов нового типа:

- из 1-иодозамещенных производных 4-*O*-метилсиноменина и 6,14-эндо-этно-[*N*-фенил-(7 α ,8 α -пирролидин-2',5'-дионо)]тетрагидртебаина получены соответствующие гибридные структуры, содержащие фрагменты морфинановых алкалоидов и арилпиримидинов или 4-замещенных 1,2,3-триазолов;

- производные синоменина и кодеина, содержащие трифторметильные заместители в положении C-6.

Диссертационная работа Финке А. О. изложена на 165 страницах, содержит 117 схем, 15 рисунков, 15 таблиц. Структура диссертационной работы традиционна и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части и выводов. Список цитируемой литературы содержит 196 ссылок. Работа хорошо проиллюстрирована рисунками, схемами и таблицами.

Литературный обзор диссертации, изложенный в главе 1, посвящен анализу литературных данных, по методам модификации кольца C алкалоидов синоменина и тебаина. Обзор превращений синоменина включал модификации карбонильной группы в положении C-6 синоменина, в том числе, способов получения гетероциклических систем, конденсированных с кольцом C. Вторая часть обзора посвящена модификации тебаина с помощью реакции Дильса-Альдера. При этом рассмотрены методы получения аддуктов с гетеродиенофилами и способы их дальнейшей модификации. В заключении литературного обзора диссертантом представлены выводы, которые, в совокупности с разделом 2.1 обсуждения результатов определили стратегию научных исследований.

Научная новизна работы А. О. Финке заключается в том, что ею создана возможность широкого развития методов модификации морфинановых алкалоидов в положение С-1. Введение заместителей в это положение остова в химии алкалоидов синоменина и тетрагидротebaина весьма ограничено. Создание методов синтеза изомерных алкинилкетонов выполнено с использованием двух подходов: кросс-сочетание 1-иодпроизводных с триметилсилилацетиленом/десилилирование/ацилкросс-сочетание и карбонилирование/кросс-сочетание 1-иодпроизводных алкалоидов с арилацетиленами. Оба подхода хорошо отработаны по катализаторам и реагентам, а последующая модификация алкинилкетонов, выполненная диссертантом, показала широкие возможности селективного введения гетероциклических заместителей в положение С(1) морфинанового остова. Эти возможности успешно продемонстрированы автором введением арилпиримидиновых заместителей по реакции алкинилкетонов с амидами. В случае производных тебаина, в работе также была экспериментально показана возможность одnoreакторного синтеза арилпиримидинов непосредственно из 1-этинильного производного 409.

Автором осуществлены успешные селективные модификации тетрагидротebaиновых производных арилпиримидинов по тетрагиротебаиновому остову.

Для селективной модификации положения С-6 морфинановых алкалоидов изучена реакция производных синоменина и 14-гидроксикодeина с реагентом Рупперта-Пракаша. Достигнутый результат этого исследования также представляет большие перспективы в плане модификации и изучения активности фторсодержащих производных полициклических изохинолиновых алкалоидов.

Необходимо отметить, что в ряду полученных продуктов обнаружены соединения с высокой биологической активностью, а именно, с выраженным анальгетическим действием в ряду пиримидиновых производных 6,14-эндо-этенотетрагидротebaина и характерной селективной цитотоксичностью в отношении опухолевых клеточных линий рака молочной железы в ряду пиримидиновых производных 4-О-метилсиноменина, что подчеркивает практическую значимость выполненной работы.

Экспериментальная часть работы подробно описывает использованные в экспериментах материалы и методы. Использование современных методов идентификации и анализа структуры органических соединений обеспечивает достоверность полученных данных и сделанных на их основе выводов. Видно, что автор работы является высококвалифицированным специалистом, хорошо владеющим широким спектром современных методов из области органической химии.

Автором получен обширный синтетический материал. Эксперименты по исследованию анальгетической активности полученных соединений могут быть использованы создания основы базы данных по выявлению зависимости «структура-активность».

Содержание работы представлено в двух публикациях в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ: (ChemistrySelect, 2021 г.) и (Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2021 г.),

которые отмечены в списке литературы. Все результаты, представленные в работе, прошли апробацию на 5 профильных конференциях в виде докладов.

По содержанию диссертации и автореферата возникли следующие *вопросы и замечания*:

1) Несмотря на то, что соискание степени кандидата наук лежит в области органической химии, учитывая природу объектов исследования, для лучшего понимания целей работы и значимости получаемых результатов целесообразно было включить в обзор литературы раздел, описывающий принципы биологического действия базовых стартовых соединений синоменина и тебаина.

2) Если синтез различных производных синоменина и тебаина носит скорее скрининговый характер, то как, в случае каждого конкретного представителя понять, какое именно из спектра полезных биологических свойств: противовоспалительное, анальгетическое, противоопухолевое, антинаркоманийное и т.д. стоит исследовать в первую очередь?

3) В разделе 2.9.3. В исследовании по цитотоксичности в отношении опухолевых клеток, для заключения о перспективности новых полученных соединений, не хватает индекса селективности, определяющего на сколько соединения более токсичны для раковых клеток, чем для здоровых.

4) В разделе выводы и заключение очень не хватает заключения, где автор смог бы высказать свое мнение о проведенном исследовании в целом.

5) В работе имеется незначительное количество опечаток и ошибок в номерах соединений, например:

- На схеме 43 в разделе «Обзор литературы» (стр. 31) соединение 161 должно быть под номером 160;

- На стр. 68 диссертации при обсуждении химсдвигов алкинилкетонов **427-230**, нумерация должна быть **427-430**;

- В приложении 1 в описании методики теста «Tail Flick» неточности в нумерациях соединений относительно раздела обсуждения результатов.

Высказанные вопросы и замечания не затрагивают сути работы, не вступают в противоречия с основными положениями диссертации и не снижают мою общую высокую оценку представленного научного исследования. На основании проведенного анализа и рассмотрения по существу полученных соискателем результатов, считаю, что исследование Финке А.О. является научно-квалификационной работой, в которой были решены задачи по разработке новых синтетических методов модификации изохинолиновых алкалоидов морфинанового ряда, обеспечивших направленное введение алкинильных, гетероциклических (1,2,3-триазольных, пиримидиновых) и трифторметильных заместителей в молекулу. Полученные целевые соединения представляют значительный интерес как субстанции вероятных фармацевтических препаратов и биохимических реагентов. Работа вносит существенный вклад в развитие химии гетероциклических соединений, в направлении хемоселективных модификаций структур.

Работа находится в соответствии с п. 1 «Выделение и очистка новых соединений»; п. 2 – «Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования»; п. 7 – «Выявление закономерностей типа структура-свойство» паспорта специальности 1.4.3. Органическая химия.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям, п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации (№ 842 от 24 сентября 2013 г., в редакции постановлений Правительства РФ № 335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней от 21.04.2016 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор диссертации Финке Анастасия Олеговна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

Заведующий лабораторией химии нуклеиновых кислот

ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН

кандидат химических наук, специальность:

1.4.9. - Биоорганическая химия (02.00.10 – Биоорганическая химия)



Подпись

/ М.С. Купрюшкин

ФИО

630090, г. Новосибирск, пр. ак. Лаврентьева, 8

Рабочий телефон: +7 923 243 2623

e-mail: kuprummax@gmail.com.

05.09.2022

Подпись к.х.н., зав. лаборатории химии нуклеиновых кислот Купрюшкина М.С. заверяю:

Ученый секретарь ФГБУН

Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН



Подпись



М.С. Купрюшкин