

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.**

Актуальность темы исследования. Диссертационная работа А. О. Финке ориентирована на поиск новых биологически активных соединений, что, в конечном итоге, всегда имеет целью создание новых лекарственных средств. Актуальность проведения исследований в этом направлении не вызывает сомнений, особенно с учетом того, что рассматриваемая диссертация посвящена синтезу соединений с потенциальной противоопухолевой и анальгетической активностью, т. е. к препаратам двух исключительно важных фармакологических групп, в том числе сильных анальгетиков, в разработке которых наша страна в настоящее время к числу мировых лидеров, к сожалению, явно не относится. Объектами изучения в работе служили производные алкалоидов синоменина, тебаина, и кодеина которые представляются весьма перспективными с точки зрения поставленных целей. Косвенным свидетельством актуальности проведенного в рамках данной диссертационной работы исследования является его финансовая поддержка со стороны РФФИ и РНФ в виде ряда грантов.

Содержание диссертационной работы. Диссертация А. О. Финке имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения (выводов) и списка использованной литературы. Имеется также список сокращений. Работа изложена на 165 страницах машинописного текста и содержит 15 рисунков, 117 схем, 15 таблиц, 196 библиографических ссылок, а также 8 приложений (стр. 155-165).

Во **введении** автором обоснована актуальность проблемы, сформулированы цель работы и положения, выносимые на защиту, а также приведены иные необходимые формальные данные.

В **литературном обзоре** проведен анализ литературных данных, касающихся некоторых методов модификации кольца C алкалоидов синоменина и тебаина. В случае

синоменина проводился обзор данных по модификации карбонильной функции в положении 6 самого синоменина и способов получения гетероциклических систем, конденсированных с кольцом *C*, с использованием 6,7-диоксо-продукта, получаемого в результате кислотного гидролиза синоменина. В случае тебаина, автор анализировала синтетические возможности реакции Дильса-Альдера, использующей электронообогащенную сопряженную диеновую систему кольца *C* этого алкалоида. В частности были проанализированы методы получения аддуктов с гетеродиенофилами и способы их дальнейшей модификации. В заключение литературного обзора автор кратко сформулировала наиболее актуальные направления рассмотренных путей модификации синоменина и тебаина.

В *обсуждении результатов* подробно излагаются разработанные в ходе диссертационного исследования методы получения производных алкалоидов синоменина и тебаина, содержащие в положении *C*(1) молекул ацетиленовый, 1,2,3,-триазольный или пиримидиновый фрагменты и методы их дальнейшей модификации, способ введения трифторметильного заместителя в кольцо *C* производных синоменина и кодеина, а также результаты биологических испытаний и *in silico* исследований полученных в работе соединений.

Объектами исследования автором были выбраны 4-*O*-метилсиноменин и аддукт тебаина с *N*-фенилмалеинимидом. В них через 1-иодзамещенные производные с помощью реакции Соногаширы был введен ацетиленовый фрагмент, причем способ получения 4-*O*-метил-1-этинилсиноменина был разработан в данной работе. Все дальнейшие синтетические исследования велись автором с использованием синтетического потенциала ацетиленового фрагмента в полученных 1-этинильных производных синоменина и тебаина.

Совершенно логично, что, имея в руках ацетиленовые производные, А.О.Финке в первую очередь исследовала их Cu(I)-катализируемую реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с азидами, которая, как и следовало ожидать, привела к получению соответствующих 1,2,3-триазолов. Несомненной заслугой автора работы является то, что ей удалось экспериментально продемонстрировать принципиальную осуществимость получения 1,2,3-триазольных производных синоменина из 1-иодпроизводного в одnoreакторном варианте.

Еще одним типом высоко функционализированных по положению *C*(1) производных синоменина и тебаина, синтез которых был осуществлен в работе, являются сопряженные иноновые производные, полученные посредством Pd-катализируемых реакций кросс-

сочетания и карбонилирования/кросс-сочетания. Используемые А.О.Финке, эти два разных синтетических подхода позволили получить два изомерных типа соответствующих сопряженных α,β -ацетиленовых кетонов. Автором показано влияние характера заместителей в ароматическом кольце хлорангидридов кислот и объема фосфинового лиганда в использованных реакциях кросс-сочетания на выход целевых сопряженных ионов.

Полученные сопряженные ацетиленовые кетоны были успешно использованы в рассматриваемой работе в реакциях с амидами для получения соответствующих арилпиримидиновых производных тебаина и синоменина. В случае тебаиновых производных в работе также была экспериментально показана возможность однореакторного синтеза арилпиримидинов непосредственно из 1-этинильного производного **409**.

Следует отметить, что все описанные выше синтезы сложных полициклических молекул автору работы удалось осуществить с удовлетворительными или высокими выходами.

Таким образом, в работе А.О.Финке были получены производные синоменина и тебаина, содержащие, помимо алкалоидного фрагмента, также дополнительный 1,2,3-триазольный или пиримидиновый гетероциклы, которые сами представляют собой фармакофорные группы.

В ходе работы автором были осуществлены два важных, с точки зрения медицинской химии, превращения пиримидиновых производных 6,14-эндо-этно-[*N'*-фенил-(7 α ,8 α -пирролидин-2',5'-дионо)]-6,7,8,14-тетрагидртебаина: восстановление *N*-фенилсукцинимидного фрагмента боргидридом натрия (которое, как выяснилось, протекает стерео- и региоселективно только по одной из карбонильных групп) и *O*-деметилирование этого класса тевинонов в орвиноны, в ходе которого происходит одновременно 3-*O*- и 6-*O*-деметилирование. Это позволило выйти на особый, ранее не исследованный тип соединений Бентли, содержащих одновременно гетероциклический фрагмент в положении С(1) и весьма специфическое конденсированное окружение фармакофора, ассоциируемого с позицией С(20) молекулы.

Как важное в теоретическом и практическом плане следует оценить получение автором некоторых трифторметильных производных синоменина и кодеина. Полагаю, что синтез этих фторированных соединений приведет к возникновению новых направлений в синтетической и медицинской химии синоменина и кодеина.

Логическую законченность и цельность работе А.О.Финке придают проведенные исследования анальгетической активности производных ряда синтезированных производных тебаина на стандартной модели термической боли, изучение *in silico* докинга пиримидиновых производных тебаина в сайт связывания опиоидного μ -рецептора, исследование цитотоксичности полученных в работе пиримидиновых производных синоменина. Эти исследования экспериментально подтвердили наличие у синтезированных типов производных тебаина и синоменина ожидаемых типов специфической фармакологической активности и возможную аффинность производных тебаина к опиоидным μ -рецепторам. Экспериментальные данные позволили выявить производные синоменина, обладающие цитотоксичностью в отношении клеточной линии рака молочной железы (MCF-7) на уровне *доксорубина*.

Экспериментальная часть диссертации полностью отражает существо проделанной автором работы и соответствует современному уровню синтетической органической химии. На основании большого объема проведенных синтетических исследований и полученных при этом результатов можно утверждать, что автор работы является квалифицированным химиком-синтетиком. Должное внимание в работе уделено доказательству строения полученных соединений, в том числе, установлению абсолютной конфигурации новых хиральных центров, возникающих в продуктах в процессе синтеза. Для этого автор использует современные методы исследования строения молекул, в первую очередь, ЯМР с широким использованием современных методик 2D экспериментов, а также ИК-спектроскопию, масс-спектрометрию, масс-спектрометрию высокого разрешения, измерение удельного вращения, элементный анализ. Обращает на себя внимание детальное описание спектров, включая полное отнесение сигналов в спектрах ^1H и ^{13}C ЯМР. Для всех синтезированных соединений приводится полный набор необходимых аналитических данных.

Научная новизна работы. В работе А. О. Финке ацетиленовые и гетероциклические заместители вводились в положение C(1), т. е. в положение, которое в химии синоменина и тебаина довольно редко эксплуатируется для функционализации этих алкалоидов. Кольцо C синоменина и кодеина до сих пор не подвергалось прямому трифторметилированию. Разработка методов получения новых типов производных синоменина, тебаина и кодеина составляет основную научную идею работы А. О. Финке и полученные автором экспериментальные данные представляют собой её фундаментальный вклад (**теоретическую значимость**) в область химии алкалоидов, что,

наряду с данными по фармакологической активности синтезированных соединений, определяет **практическую значимость** данного исследования.

Диссертация и автореферат написаны очень хорошим и грамотным научным языком, очень аккуратно оформлены и содержат мало опечаток.

Достоверность полученных результатов, основанных на обширном экспериментальном материале, их новизна, а также обоснованность сформулированных автором выводов не вызывают сомнений. Работа А. О. Финке представляет собой целостное научное исследование, которое содержит решение задачи, имеющей существенное значение для развития органической химии. Структура и объем диссертации соответствуют требованиям, предъявляемым к квалификационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук.

Материалы диссертации опубликованы в 2 статьях в научных журналах требуемого ВАК РФ уровня, входящих в международные базы цитирования Scopus, Web of Science, и в 5 тезисах докладов на профильных международных и российских конференциях, на которых материалы работы были представлены, в том числе, в виде 1 пленарного и 3 устных докладов. Последнее позволяет утверждать, что результаты работы А. О. Финке подверглись достаточно обширной апробации и критической оценке.

Опубликованные статьи и представление полученных результатов на научных конференциях в полной мере раскрывают и передают содержание диссертационной работы.

Текст автореферата адекватно отражает содержание диссертации. Выводы (заключение) в текстах диссертации и автореферата идентичны.

К работе А. О. Финке принципиальных замечаний не имеется. К непринципиальным замечаниям относятся следующие:

1. Абсолютные конфигурации вновь возникших хиральных центров (и методы их установления) в продуктах трифторметилирования и дальнейших превращений 4-О-метилсиноменина и 14-гидроксикодеоина (соединения **471**, **472**, **474**, **475**) устанавливались методом ЯМР с широким использованием двумерных экспериментов. При достаточной надежности этого метода, было бы желательно на 1-2 примерах подтвердить полученные данные еще одним независимым методом, лучше всего – рентгеноструктурным анализом (при наличии монокристаллов). К сожалению, в работе нет информации о том, предпринимались ли автором такие попытки.

2. В экспериментальной части не указан стандарт (или стандарты), относительно которых измерены химические сдвиги в спектрах ^{19}F ЯМР. В этой связи вызывают

вопросы приведенные в работе химические сдвиги для ^{19}F -сигналов CF_3 -групп в спиртах **471**, **475** и в триметилсилиловых эфирах этих соединений (**470**, **474**).

3. Хотя это и не имеет прямого отношения к синтетической органической химии, в области которой выполнена работа А.О.Финке, но при описании результатов испытаний производных тебаина на анальгетическую активность было бы целесообразно упомянуть, наблюдался ли у животных эффект Штрауба. Это могло бы являться дополнительным аргументом в пользу опиоидэргического механизма действия этих соединений.

4. Как уже отмечалось выше, диссертация А. О. Финке оформлена очень аккуратно и содержит довольно мало опечаток. Но среди них есть и несколько опечаток «химического» характера, к которым относятся следующие:

- стр. 11: «непредельной карбонильной системы» (должно быть: «сопряженной карбонильной системы»);
- стр. 18: «циклопропилборной кислотой» (должно быть: «циклопропилбороновой кислотой»);
- стр. 21, Схема 18: на второй стадии указан в качестве катализатора PdCl_2 , в то время как в тексте написано, что катализатором является хлорид платины;
- стр. 36, Схема 51: в реакции **149a** с **200** (т. е. с MeMgI) не могут образовываться диастереомеры **202** и **202a**, т. к. для $\text{R}' = \text{Me}$ продукты **202** и **202a** идентичны;
- стр. 37: на Схеме 54 имеются неточности. Условия **a**: **205** : **206** = 95 : 5 (а в тексте указано, что преимущественно образуется **206**); условия **b**: **205** : **205** = 50 : 50.

Приведенные выше замечания не затрагивают сути работы, не вступают в противоречия с основными положениями диссертации и не снижают общую высокую оценку представленного научного исследования.

Заключение:

На основании проведенного анализа и рассмотрения по существу полученных соискателем результатов считаю, что исследование А. О. Финке является **заметным вкладом** в решение актуальной научно-практической задачи — создание новых синтетических методов модификации изохинолиновых алкалоидов (производных тетрагидротебаина и синоменина) по ароматическому кольцу А и направленного синтеза полициклических изохинолиновых алкалоидов морфинанового ряда с трифторметильным заместителем в кольце С.

Диссертационная работа А. О. Финке является цельным и завершенным исследованием, которое по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности,

научной новизне, объему и практической значимости результатов полностью отвечает требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, и соответствует критериям, изложенным в п. 9-14 Положения № 842 о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. (с учетом Постановления Правительства РФ № 335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней от 21.04.2016 г.). Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия (прежний код специальности – 02.00.03) в области исследований: п. 1 – Выделение и очистка новых соединений; п. 2 – Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования; п. 3 – Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул.

По актуальности избранной темы, степени обоснованности научных положений и выводов, их достоверности, новизне и практической значимости диссертационная работа соответствует всем требованиям ВАК о порядке присуждения ученых степеней, а её автор, Финке Анастасия Олеговна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки).

Официальный оппонент:

Заведующий лабораторией Тонкого органического синтеза
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Институт элементоорганических соединений
им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН),
доктор химических наук, специальность:
02.00.03 – органическая химия (1.4.3. Органическая химия),
доцент

МОИСЕЕВ Сергей Константинович
23 августа 2022 г.

Адрес организации:
119991, ГСП-1, Москва, В-334, ул. Вавилова, 28, стр. 1

Телефон: 8 (499) 135-93-14
E-mail: skm@ineos.ac.ru

Собственноручную подпись МОИСЕЕВА Сергея Константиновича удостоверяю.

Ученый секретарь
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Институт элементоорганических соединений
им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук,
кандидат химических наук



Е. Н. Гулакова