

«УТВЕРЖДАЮ»

Врио руководителя Федерального
государственного бюджетного
научного учреждения Уфимский
федеральный исследовательский
центр Российской академии наук
д.-ф.м.н.



 Кызыргулов И.Р.
31 августа 2022 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации 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

Создание лекарственных веществ, обладающих высокой специфической физиологической активностью, является в настоящее время одной из самых актуальных задач. Перспективным направлением исследований, нацеленным на практический результат, является развитие методов получения гетероциклов с использованием подходов, основанных на синтетических трансформациях природных соединений. В ряду таких природных предшественников, выделяемых из растительного сырья, которые рассматриваются как богатейшие источники структур-лидеров для открытия новых лекарств, значительное место занимают представители семейства алкалоидов изохинолинового строения. Эти соединения, наряду с большим разнообразием биологической активности, в большинстве своем обладают и высокой токсичностью.

Производные полициклических изохинолиновых алкалоидов – 4-О-метилсиноменин, 14-гидроксикодейнон и 6,14-эндо-этен-[N'-фенил-(7α,8α-пирролидин-2',5'-дионо)]тетрагидртебаин, выбранные автором для модификации, обладают уникальной химической структурой. Высокая полифункциональность этих соединений, с одной стороны, предопределяет легкость их модификации, но с другой стороны требует тщательного подбора реагентов и условий превращений.

С этой точки зрения, диссертационная работа Финке Анастасии Олеговны является весьма актуальной, поскольку связана с разработкой методов селективной модификации

указанных производных алкалоидов и включает разработку методов введения дополнительных пиримидиновых или триазольных заместителей в ароматический цикл А и трифторметильного заместителя в цикл С.

Об актуальности проведенного исследования свидетельствует поддержка работы грантом РНФ (№ 18-13-00361), а также двумя грантами РФФИ (№ 18-03-01012 и 19-33-90084 «Аспиранты»).

Диссертация написана в классическом стиле, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы и приложения, содержащего методики проведения биологических испытаний, молекулярного моделирования и фрагменты спектров синтезированных диссертантом соединений. Текст работы изложен на 165 страницах. Список цитируемой литературы содержит ссылки на 196 работ.

Литературный обзор выполнен на тему «Синтез и превращения аннелированных по циклу С производных тетрагидртебаина и синоменина» (48 стр.). В обзоре проведен подробный анализ получения новых соединений с использованием этих алкалоидов. Автором рассмотрены подходы к синтезу 6,7-аннелированных N-гетероциклических производных синоменина, восстановление кольца С этого алкалоида и 7-О-деметилсиноменина, рассмотрены некоторые модификации по положениям С⁶ и С⁷ синоменина. Во второй части обзора рассмотрены реакции циклоприсоединения тебаина с карбо- и гетеродиенофилами, аннелирование кольца С тебаина по положениям С⁷-С⁸. Обзор изложен с привлечением 106 литературных источников, из которых 35 работ опубликовано за последние 10 лет. В завершении анализа литературного материала диссертант делает вывод о важности развития исследований по созданию методов направленной модификации производных тетрагидртебаина и синоменина по циклам А и С.

Основное содержание диссертации изложено в главе «Обсуждение результатов». Автором исследованы подходы к модификации по циклу А синоменина и пирролидино-аннелированных мостиковых производных тетрагидртебаина введением пиримидиновых и триазольных заместителей, а также синтез триформетильных производных морфинановых алкалоидов по циклу С. Следует отметить, что выбранные в качестве исходных соединений для изучения направленного введения гетероциклических заместителей в положение С¹ известные производные алкалоидов, 4-О-метилсиноменин и 6,14-эндо-этенон-[N'-фенил-(7α,8α-пирролидин-2',5'-дионо)]тетрагидртебаин доступны. Первый раздел посвящен синтезу производных синоменина через иодирование первого алкалоида по положению С¹ и последующим использованием этого иодпроизводного для этинилирования в присутствии различных металлокомплексов. Продукты этинилирования в дальнейшем ис-

пользованы для получения разнообразных триазолов за счёт клик-реакций с азидами в присутствии комплексов меди. Аналогичный подход к получению 1,2,3-триазольных производных автор использовал и в случае 1-этинил-6,14-эндо-этенотетрагидротейбаина и 1-этинил-4-О-метилсинамнина. Также высокопродуктивными оказались и трёхкомпонентные реакции взаимодействия соответствующих иодпроизводных с терминальными алкинами и генерируемого из $\text{Mo}(\text{CO})_6$ окиси углерода в присутствии комплексов металлов, использованные автором при получении α,β -ацетиленовых кетонов 4-О-метилсинамнина и 6,14-эндо-этен- $[N'$ -фенил-(7 α ,8 α -пирролидин-2',5'-дионо)]тетрагидротейбаина. Последние кетоны были успешно использованы для превращения их в пиримидиновые производные за счёт известных реакций кетоэтинильного фрагмента с различными мочевидами и гуанидинами. Автором исследованы превращения пиримидиновых производных 6,14-эндо-этен- $[N'$ -фенил-(7 α ,8 α -пирролидин-2',5'-дионо)]тетрагидротейбаина, приводящие к продуктам региоселективного восстановления боргидридом натрия карбонильного кислорода до гидроксила одной из карбамидных групп, а также подход к деметилированию действием трибромида бора, также обеспечивающий получение соединений с фенольными гидроксильными группами с хорошими выходами. Достойное место в диссертации занимает изученное автором взаимодействие 4-О-метилсинамнина и 14-гидроксикодейнона с реагентом Рупперта-Пракаша в присутствии каталитического количества TBAF в ТГФ, которое сопровождается нуклеофильным присоединением трифторметил-аниона по атому углерода C^6 . Данная реакция протекает стереоселективно с образованием единственного продукта - силокси-эфира с хорошим выходом после колоночной хроматографии. Также предложен способ последующего снятия триметилсилильной группы действием TBAF.

Обращает на себя внимание грамотное и квалифицированное применение диссертантом современных инструментальных физических методов установления строения полученных соединений (ЯМР ^1H и ^{13}C , корреляционные спектры, масс-спектрометрия).

Работа имеет научную новизну. Осуществлена селективная модификация 6,14-эндо-этен- $[N'$ -фенил-(7 α ,8 α -пирролидин-2',5'-дионо)]тетрагидротейбаина и 4-О-метилсинамнина с введением 1,2,3-триазольного заместителя в положение C^1 морфинанового остова при взаимодействии 1-этинилпроизводных алкалоидов с азидами различной природы в присутствии комплексов меди. Реакции кросс-сочетания 1-этинилзамещенных 4-О-метилсинамнина и 6,14-эндо-этенотетрагидротейбаина с бензоилхлоридами позволили эффективно синтезировать α,β -ацетиленовые кетоны ин-онового строения. Изучены условия реакции карбонилирования-кросс-сочетания 1-иод-4-О-метилсинамнина и 1-иод-6,14-эндо-этен- $[N'$ -фенил-(7 α ,8 α -пирролидин-2',5'-дионо)]тетрагидротейбаина с арилацетиленами в присутствии гексакарбонила молибдена и предложен

метод синтеза α,β -ацетиленовых кетонов изомерного он-инового строения, селективность которого увеличивается в присутствии каталитической системы $\text{PdCl}_2-(1\text{-Ad})_2\text{PBn}$. 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-пиримидинил-замещенных производных морфинановых алкалоидов одnoreакторным методом. Изучены селективные превращения 1-пиримидинил-6,7,8,14-эндо-этенотетрагидротетрабаинов. Установлено, что восстановление 1-пиримидинил-7 α ,8 α -(*N'*-фенилпирролидиндионотетрагидротетрабаинов действием NaBH_4 в ТГФ протекает по С-2' карбонильной группе пирролидиндионотетрабаинов и приводит к образованию 2' α -гидрокси-5'-оксопирролидинотетрагидротетрабаинов. Реакция *O*-деметилирования арилметилового эфира в положении С³ пиримидинсодержащих аннелированных тетрагидротетрабаинов действием избытка VBr_3 в хлороформе, сопровождается 6-*O*-деметилированием алкилметилового эфира и приводит к образованию соответствующих 1-пиримидинил-6,7,8,14-эндо-этенотетрагидротетрабаинов. Разработаны методы синтеза 4-*O*-метил-6-трифторметилсинамения-6-ола и 14-гидрокси-6-трифторметилкодеина, включающие селективную реакцию 4-*O*-метилсинамения или 14-гидроксикодеинона с реагентом Рупперта-Пракаша в присутствии каталитического количества TBAF в ТГФ и десилилирование полученных силосифиров.

Теоретическая и практическая значимость состоит в том, что выявлены закономерности и особенности синтетических превращений производных синомения и С-мостиковых тетрагидротетрабаинов, приводящие к изомерным α,β -ацетиленовым кетонам, которые наряду с решением целевой задачи закладывают новые возможности дальнейшей селективной модификации алкалоидов изохинолинового типа, расширяют теоретические представления о химических свойствах функционально замещенных алкилкетонов. Разработанные препаративные методы синтеза ранее не описанных 6-трифторметильных производных морфинановых алкалоидов имеют перспективы для развития новых направлений исследований. Варьированием заместителей в субстратах и реагентах получены новые соединения, перспективные для изучения биологической активности. Выявлены гетероциклы, обладающие обезболивающей активностью, получены данные о влиянии структурных особенностей в пиримидиновом фрагменте на эффективность действия. По результатам изучения цитотоксичности пиримидиновых производных 4-*O*-метилсинамения *in vitro* в отношении опухолевых клеток человека, выявлены перспективные для дальнейшего исследования цитотоксические агенты.

Представленная А.О. Финке работа является завершенным исследованием, сочетающим высокий теоретический и экспериментальный уровень. Диссертант провел широкое, оригинальное и плодотворное исследование, отличающееся цельностью, большим объемом информации и четкостью изложения.

Автореферат диссертации полностью отражает содержание диссертации.

Есть отдельные неточности, недочеты. Такие как:

1. На странице 21 диссертации (литобзор) продукт **115** является продуктом гидрирования/дегалогенирования, а не только дегалогенирования.
2. В списке цитируемой литературы в ссылке 51 пропущена единица в *Perkin. Trans.* Их два *Trans 1* и *Trans 2*.
3. На странице 31 диссертации (литобзор) в схеме 43 неправильно указан номер соединения **161**, надо **160**.
4. Там же в схеме 42 и обсуждении несогласованность в номерах соединений.
5. На странице 31-32 в схеме 44 и в обсуждении несогласованность в номерах **171**→**171**.
6. В обсуждении результатов на странице 63 диссертации автор делает непонятное заключение, что высокий выход триазолов подтверждает высокую активность 1-иод-4-О-метилсиноменина **410** в реакции кросс-сочетания. Это не совсем корректно. На странице 60 диссертации уже показано, что это соединение активно (выход продукта в ДМФА – 87%). Поэтому надо было подчеркнуть, что и в толуоле активно вступает в реакцию кросс-сочетания.
7. На странице 65 диссертации и на странице 12 автореферата автором написано: "Несмотря на высокую активность бензоилхлоридов в кросс-сочетании Соногаширы с 1-этинилпроизводными **409** и **413** (в автореферате соответственно **8** и **13**), этот подход имеет ряд недостатков, включая низкую стабильность хлорангидридов, их ограниченную функциональную толерантность, а также определенные ограничения при масштабировании методик." Не совсем понятно к чему это утверждение и нужно-ли оно здесь, конкретно к обсуждаемым автором примерам, где вещества после хроматографической очистки после реакции в условиях металлокомплексного катализа получены с очень даже хорошими выходами?
8. На страницах 67 диссертации и 13 автореферата автором написано: "Региоизомерные алкинилкетоны синтезировали путем Pd-катализируемой реакции карбонилирования-кросс-сочетания 1-иод-6,14-эндо-этенотетрагидротебаина **407** с фенилацетиленом и 4-метоксифенилацетиленом в присутствии Mo(CO)₆ в качестве источника мо-

ноокисда углерода." Вопрос: О каких региоизомерах идёт речь? Есть две опечатки в словах в этом предложении.

9. На странице 68 диссертации тоже опечатка в упоминании алкинилкетонов **427-230**. Возможно, последнее трёхзначное число должно быть **430**?

10. На странице 76 диссертации абзац: "Стоит отметить, что подход нуклеофила к атому углерода C-6 производного **475** и **471** осуществляется с разных сторон, что, по всей видимости, можно объяснить строением остова алкалоидов и влиянием кольца D." непонятен. Или номера не те?

11. На странице 91 диссертации в экспериментальной части опечатка в номере 1-(фенилэтинил)-4-О-синоменина. Должен быть номер **411**. Указан **111**. Следующий за этим алкином номер **112** на странице 92 тоже, возможно, должен быть **412**.

Указанные вопросы и замечания не затрагивают сути работы, не вступают в противоречия с основными положениями диссертации и не ставят под сомнение достоверность полученных данных.

Полученные в диссертационной работе результаты могут быть использованы при проведении исследований в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского (г. Москва), Институте физиологически-активных веществ РАН (Черноголовка), Институте технической химии УрО РАН (г. Пермь), Институте химии Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар), Уфимском институте химии УФИЦ РАН (г. Уфа), Институте нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (г. Уфа), Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (г. Москва), Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского НЦ РАН (г. Казань), НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (Новосибирск).

По материалам диссертации опубликованы 2 научные статьи в рекомендованных ВАК РФ журналах (Химия гетероциклических соединений, ChemistrySelect). Результаты исследования представлены в материалах пяти Российских и международных конференций.

На основании вышеизложенного можно констатировать, что диссертация Финке Анастасии Олеговны «Разработка каталитических методов синтеза триазольных, пиримидиновых и трифторметильных производных полициклических алкалоидов изохинолинового типа – синоменина и тебаина» представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение задачи по созданию оригинальных каталитических методов получения производных полициклических изохинолиновых алкалоидов морфинанового ряда с трифторметильным заместителем в кольце С или фрагментами пиримидина или триазола в кольце А.

Представленная работа является актуальным, цельным и завершённым исследованием, отвечает всем требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям и соответствует критериям, изложенным в п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степе-

ней”, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а её автор Финке Анастасия Олеговна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки).

Отзыв подготовлен профессором, доктором химических наук, ведущим научным сотрудником лаборатории фармакофорных циклических систем ФГБУН Уфимского института химии УФИЦ РАН Гатауллиным Раилом Рафкатовичем.

Настоящий отзыв рассмотрен и утвержден на научном семинаре Уфимского института химии УФИЦ РАН (протокол № 4 от 31 августа 2022 г), присутствовали 27 чел. (категории научный персонал).

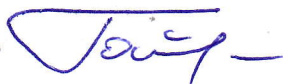
Гатауллин Раил Рафкатович,
доктор химических наук
(специальность 02.00.03 - Органическая химия),
профессор (специальность 02.00.03 - Органическая химия),
ведущий научный сотрудник лаборатории фармакофорных
циклических систем УФИХ УФИЦ РАН,
e-mail: gataullin@anrb.ru
тел: +7 (347) 235-38-15 (в лаборатории).

Уфимский институт химии - обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, 450054, Республика Башкортостан, город Уфа, проспект Октября, 71.

Телефон: +7 (347) 235-55-60; e-mail: chemdir@anrb.ru; Веб-сайт: <http://www.chem.anrb.ru/>

Я, Гатауллин Раил Рафкатович, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.192.01, и их дальнейшую обработку.

Подпись



31.08.2022

Подпись д.х.н., проф. Р.Р. Гатауллина, удостоверяю:
Ученый секретарь УФИХ УФИЦ РАН д.х.н., проф.



Гималова Ф.А.