

СТЕНОГРАММА

заседания диссертационного совета 24.1.192.01

на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова

Сибирского отделения Российской академии наук (НПОХ СО РАН)

г. Новосибирск

23 сентября 2022 г.

ЗАЩИТА ДИССЕРТАЦИИ

младшим научным сотрудником Лаборатории медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук Финке Анастасией Олеговной на тему: «Разработка каталитических методов синтеза триазольных, пиримидиновых и трифторметильных производных полициклических алкалоидов изохинолинового типа — синоменина и тебаина», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Научный руководитель: д.х.н., профессор Шульц Эльвира Эдуардовна

Официальные оппоненты:

Моисеев Сергей Константинович, доктор химических наук, доцент, заведующий лабораторией тонкого органического синтеза, ФГБУН Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, г. Москва

Купрюшкин Максим Сергеевич, кандидат химических наук, заведующий лабораторией химии нуклеиновых кислот, ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск

Ведущая организация: Уфимский институт химии – обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра РАН (УФИХ УФИЦ РАН), г. Уфа

На заседании присутствовали 17 членов диссертационного совета из 21, в том числе:

1. Волчо Константин Петрович	д.х.н., проф. РАН, Председатель	02.00.03
2. Тихонов Алексей Яковлевич	д.х.н., Зам. председателя	02.00.03
3. Лузина Ольга Анатольевна	д.х.н., Учёный секретарь	02.00.03
4. Багрянская Елена Григорьевна	д.ф.-м.н., Член совета	01.04.17
5. Бардин Вадим Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.08
6. Бородин Геннадий Иванович	д.х.н., Член совета	02.00.03
7. Зибарев Андрей Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.03
8. Иванов Андрей Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.03
9. Карпов Виктор Михайлович	д.х.н., Член совета	02.00.03
10. Колтунов Константин Юрьевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
11. Макаров Александр Юрьевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
12. Малыхин Евгений Васильевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
13. Ткачев Алексей Васильевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
14. Фисюк Александр Семенович	д.х.н., Член совета	02.00.03
15. Харитонов Юрий Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.03
16. Шульц Эльвира Эдуардовна	д.х.н., Член совета	02.00.03
17. Яровая Ольга Ивановна	д.х.н., Член совета	02.00.03

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Переходим ко второму пункту нашей сегодняшней повестки. Это защита диссертации на соискание степени кандидата химических наук по специальности «органическая химия» Финке Анастасии Олеговны.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна:

Я ознакомлю вас со списком документов, которые имеются в личном деле Анастасии Олеговны. Заявление подано 24 июня 2022 года, копия диплома специалиста НГУ по специальности «Фундаментальная и прикладная химия», справка о сдаче кандидатских экзаменов, список научных трудов, отзыв научного руководителя, заключение организации, в которой выполнялась диссертация, отзыв ведущей организации – Уфимский институт химии, отзывы двух оппонентов и 8 отзывов на автореферат. Также в деле имеется проект заключения диссертационного совета. Все необходимые документы имеются, думаю, можно начинать. Анастасия Олеговна, пожалуйста.

Финке Анастасия Олеговна:

Добрый день! Тема моей работы: «Разработка каталитических методов синтеза триазольных, пиримидиновых и трифторметильных производных полициклических алкалоидов изохинолинового типа — синоменина и тебаина».

Объектами данного исследования являются изохинолиновые алкалоиды – синоменин и тебаин. Тебаин содержится в опиумном маке и является отходом производства морфина. Он используется в качестве начального соединения для синтеза препаратов, применяемых в медицине для анальгезии и лечения опиоидной зависимости.

Синоменин содержится в корнях растений семейства луносемянниковых. В отличие от морфина и его производных, синоменин имеет обратную стереохимию кольца D и не обладает анальгетическим действием, характерным для соединений морфинанового ряда. Но проявляет противовоспалительную активность, и используется для лечения ревматоидных артритов.

Известно, что аннелирование кольца C тебаина по реакции [4+2]-циклоприсоединения значительно снижает токсический эффект и увеличивает сродство к опиоидным рецепторам. В частности, взаимодействием тебаина с *N*-фенилмалеимидом при кипячении в этаноле получен 6,14-эндо-этенотебаин с выходом 95%.

Также известно, что легкость окисления гидроксильной группы в 4-м положении синоменина приводит к ряду побочных эффектов, включая повышенную восприимчивость и развитие аллергических реакций. Однако, модифицированные по 4-му положению производные синоменина проявляют более выраженный противовоспалительный эффект, а некоторые производные обладают цитотоксичностью. Взаимодействием синомеина с диметилсульфатом в спиртовом растворе щелочи получен 4-*O*-метилсиномеин с выходом

92%. Таким образом, 4-О-метилсиноменин и 6,14-эндо-этенотебаин являлись начальными соединениями для дальнейших превращений, представленных в данной работе.

Целью данного исследования являлась разработка эффективных методов введения азотсодержащих гетероциклических (триазольных и пиримидиновых) заместителей в ароматический цикл А и трифторметильной группы в цикл С производных алкалоидов синоменина и тебаина.

В связи с чем были поставлены следующие задачи: осуществление региоселективного синтеза 1,2,3-триазольных производных изохинолиновых алкалоидов посредством катализируемой соединениями Cu(I) реакции азид-алкинового 1,3-диполярного циклоприсоединения 1-этинил-6,14-эндо-этен-[N'-фенил-(7 α ,8 α -пирролидин-2',5'-дионо)]-6,7,8,14-тетрагидротebaина и 1-этинил-4-О-метилсиноменина с азидами различного строения; изучение подходов к синтезу региоизомерных алкинилкетонов 6,14-эндо-этен-6,7,8,14-тетрагидротebaина и 4-О-метилсиноменина на основе соответствующих 1-иодпроизводных; разработка эффективных методов синтеза 7,8-аннелированных производных 6,14-эндо-этен-6,7,8,14-тетрагидротebaина и 4-О-метилсиноменина, содержащих арилпиримидиновые заместители в положении С-1 реакцией алкинилкетонов с амидинами; изучение некоторых превращений пиримидиновых производных 6,14-эндо-этен-[N'-фенил-(7 α ,8 α -пирролидин-2',5'-дионо)]тетрагидротebaина; разработка методик синтеза 6-трифторметилзамещенных производных алкалоидов – 4-О-метилсиноменин-6-ола и 14-гидроксикодeина.

Ранее в нашей лаборатории разработали подход к получению 1-этинил-6,14-эндо-этенотебаина. Первоначально взаимодействием аддукта 4 с NIS в трифторуксусной кислоте получали 1-иодпроизводное 5 с выходом 90%. Последующая реакция Соногаширы 1-иодпроизводного с триметилсилилацетиленом приводит к продукту кросс-сочетания 7 с выходом 80%. Снятие триметилсилильной группы TBAF в хлористом метиле дает 1-этинил-6,14-эндо-этенотебаин 8 с выходом 85%.

Аналогичный подход использовали и для получения 1-этинил-4-О-метилсиноменина. Иодирование 4-О-метилсиноменина приводит к 1-иод-4-О-метилсиноменину 9 с выходом 87%, который активно вступал в реакцию Соногаширы. В частности, взаимодействием с фенилацетиленом и триметилсилилацетиленом получены продукты кросс-сочетания 11 и 12 с выходами 84% и 70%, соответственно. Последующее десилилирование продукта 12 TBAF в хлористом метиле привело к 1-этинил-4-О-метилсиноменину 13 с выходом 75%.

Далее полученные 1-этинилпроизводные вводили в реакцию 1,3-диполярного азид-алкинного циклоприсоединения с азидами различного строения. 1,4-Дизамещенные 1,2,3-триазольные производные 6,14-эндо-этенотetraгидротebaина 23-26 получены с использованием каталитической системы сульфат-меди-аскорбат натрия, в ДМФА при 80°C с выходом от 40-65%. При этом, продукт 14 выделили с выходом 60%.

Взаимодействие 1-этинилпроизводного 8 с бензилазидом, но уже в условиях CuI и DIPEA в ацетонитриле при 60°C привело также к триазолу 23, но уже с выходом 80%. И последующее взаимодействие 1-этинилпроизводного 8 в указанных условиях с азидами 18-22 привело к триазольным производным 27-31 с выходами 55-75%.

Триазольные производные 4-*O*-метилсиномеина также получали в системе CuI и DIPEA в ацетонитриле при 60°C, а выход соответствующих производных составил от 48% до 73%.

При попытке получения триазольного производного 33 методом «one-pot», вторым продуктом выделили соединение 38, которое представляет собой триазольное производное, соединенное с остовом 4-*O*-метилсиноменина через триметилсилилвиниловый фрагмент.

Основываясь на литературных данных, мы предположили, что на стадии кросс-сочетания 1-иодпроизводного 9 с триметилсилилацетиленом в толуоле, помимо продукта 12, образуется соединение 36, представляющее собой продукт нуклеофильного присоединения еще одного эквивалента ацетиленида по тройной связи. Последующее десилилирование смеси 12 и 36 TBAF привело к смеси терминальных алкинов 13 и 37, циклоприсоединением которых с пара-нитрофенилазидом получены триазолы 33 и 38, выделенные с выходами 48% и 35%, соответственно.

Полученные 1-этинилпроизводные также вводили во взаимодействие с бензоилхлоридами в условиях реакции Соногаширы с получением α,β -ацетиленовых кетонов. Этинилпроизводное 8 взаимодействовало с пара-фтор-, пара-бром- и параметоксибензоилхлоридами с получением соответствующих алкинилкетонов 42-44 с выходами 60-77%. 1-Этинил-4-*O*-метилсиноменин реагировал с пара-фторбензоилхлоридом с получением алкинилкетона 45 с выходом 72%.

Альтернативным способом получения α,β -ацетиленовых кетонов является карбонилирование-кросс-сочетание арилгалогенидов с терминальными ацетиленами в присутствии источника монооксида углерода. На данном слайде представлен подбор каталитической системы для карбонилирования-кросс-сочетания 1-иодпроизводного 5 с фенилацетиленом в присутствии гексакарбонила молибдена в качестве источника CO. Как мы видим, помимо целевого алкинона 46 образуется дополнительно продукт кросс-сочетания 47.

Нами найдено, что оптимальной каталитической системой является PdCl₂ и (1-Ad)₂PBn, и в ацетонитриле при 65°C в качестве единственного продукта образуется целевой алкинилкетон 46 с выходом 70%.

В подобранных условиях карбонилированием-кросс-сочетанием 1-иодпроизводного 5 с *p*-метоксифенилацетиленом получен алкинилкетон 49 с выходом 85%.

Каталитическая система PdCl₂ и (1-Ad)₂PBn оказалась оптимальной и для карбонилирования-кросс-сочетания 1-иод-4-*O*-метилсиноменина, и в реакции с *p*-фтор-, *p*-

метокси- и фенилацетиленом в присутствии гексакарбонила молибдена в качестве источника СО получены алкинилкетоны 51-53 с выходом 40-84%.

Полученные алкинилкетоны 42-44 вводили в реакцию циклоконденсации с гидрохлоридами ацетамидина, бензамидина, п-нитробензамидина и гуанидина при кипячении в ацетонитриле. В качестве основания использовали карбонат натрия, карбонат калия или карбонат цезия. В результате получили 2,4,6-тризамещенные пиримидиновые производные 59-69, выделенные с выходом 50-81%.

Региоизомерные алкинилкетоны 46 и 49 также вводили в реакцию циклоконденсации с гидрохлоридами ацетамидина и бензамидина с получением соответствующих 2,4,6-тризамещенных пиримидиновых производных с выходом 76-83%.

Также нами показана возможность проведения кросс-сочетания-циклоконденсации методом «one-pot». Последовательностью реакций кросс-сочетания 1-этинилпроизводного 8 с п-фтор- и п-бромбензоилхлоридами с последующей циклоконденсацией с гидрохлоридом ацетамидина получили пиримидиновые производные 59 и 63 с выходами 57% и 47%, соответственно.

Алкинилкетоны 4-*O*-метилсиноменина также гладко вступали в реакцию циклоконденсации с гидрохлоридами ацетамидина, бензамидина и *m*-метоксибензамидина при кипячении в ацетонитриле с использованием в качестве основания карбоната калия. Целевые пиримидиновые производные 73-80 выделили с выходом 41-70%.

Также нами изучено восстановление *N*-фенилсукцинимидного фрагмента некоторых полученных пиримидиновых производных. Действие боргидрида натрия в кипящем ТГФ на соединения 59,60, 62-64, 66-69 протекает с восстановлением карбонильной группы при С-2' атоме углерода с получением соответствующих 2'α-гидрокси-5'-оксопирролидиновых производных. Данная реакция характеризуется регио- и стереоселективностью, продукты 81-89 выделили с выходом от 60-80%. Строение полученных соединений устанавливали с помощью двумерной ЯМР-спектроскопии. На данном слайде представлены наблюдаемые кросс-пики для производного 89 в спектре ROESY. Наблюдается кросс-пик между протоном при 2'-атоме углерода с протоном Н-7, а также с протонами метокси-группы в положении С-6, которые в свою очередь взаимодействуют с Н-5 протоном.

Известно, что 7,8-*N*-сукцинимидоорипавины обладают большей селективностью связывания с опиоидными рецепторами, проявляя высокую анальгетическую активность. Переход к ряду таких соединений возможен путем *O*-деметилования производных 6,14-эндо-этенотебаина. Действие избытка раствора BBr₃ в хлороформе на соединения 61, 63 и 65 приводит к 6-*O*-деметилорвинолам 90-92 с выходами 50-90%.

Введение фторсодержащих заместителей в структуру биологически активных соединений также представляет большой интерес.

Трифторметилтриметилсилан, реагент Рупперта-Пракаша, является удобным и доступным реагентом для трифторметилирования карбонильных соединений. Данный процесс протекает в мягких условиях, не затрагивая другие функциональные группы. Трифторметил-анион генерируется *in situ* из CF_3SiMe_3 в присутствии фторида тетрабутиламмония.

Взаимодействие 4-*O*-метилсиноменина с реагентом Рупперта-Пракаша в присутствии каталитического количества TBAF в ТГФ сопровождается нуклеофильным присоединением трифторметильного аниона по С-6 атому углерода с получением соответствующего силоксиэфира 93 с выходом 85%. Последующее снятие триметилсилильной группы 1 эквивалентом TBAF приводит к 4-*O*-метил-6-трифторметилсиноменин-6-олу 94 с выходом 80%.

Строение производных 93 и 94 определялось на основе данных двумерной ЯМР спектроскопии. В спектре HOESY наблюдается кросс-пик между трифторметильной группой и одним H-5 протоном метиленовой группы, которые в свою очередь по данным NOESY взаимодействует с протоном H-14.

Также известно, что дегидратация третичных трифторалкильных спиртов достаточно гладко протекает при действии избытка SOCl_2 и пиридина в присутствии каталитического кол-ва DMAP. Однако, действие указанной системы на производное 94 привело к образованию 8-хлор-6-трифторметил-4-*O*-метилсиноменина 95 с выходом 63%.

Для оценки влияния пространственной конфигурации цикла D морфинанового остова на стереоселективность нуклеофильного присоединения трифторметильного аниона по положению С-6, проведена реакция 14-гидроксикодеоина с реагентом Рупперта-Пракаша. Первоначально получен силоксиэфир 97 с выходом 87%, а последующее десилилирование 96 привело к 6-трифторметил-14-гидроксикодеоину 98 с выходом 70%.

Строение полученных производных 97 и 98 устанавливали с помощью двумерной ЯМР спектроскопии. На данном слайде представлены наблюдаемые кросс-пики в спектрах HOESY между трифторметильной группой и H-5 протоном, а также ключевые кросс-пики в спектрах NOESY для производного 97.

Некоторые полученные пиримидиновые производные тебаина исследовались на анальгетическую активность. На данном слайде представлены результаты анальгетической активности пиримидиновых производных, проявивших наиболее выраженный эффект на модели «Tail Flick». Для производного 63 на слайде представлен расчет молекулярного докинга в сайт связывания мю-опиоидного рецептора.

Полученные пиримидиновые производные 4-*O*-метилсиноменинатов изучались на цитотоксичность в отношении трех опухолевых клеточных линий. Как видно из представленной таблицы, пиримидиновые производные обладали цитотоксичностью в отношении клеточной линии рака молочной железы.

Таким образом: Предложены методы селективного синтеза 1-(1,2,3-триазол-4-ил)замещенных изохинолиновых алкалоидов на основе реакции азид-алкинового 1,3-диполярного циклоприсоединения 1-этинил-4-*O*-метилсиноменина и 1-этинил-6,14-эндо-этен-6,7,8,14-тетрагидротebaина с азидами различного строения в присутствии катализатора на основе соединений меди (I). Реакцией кросс-сочетания 1-этинил-7,8-[*N*-(фенилдиоксопирролидино)]-6,14-эндо-этен-6,7,8,14-тетрагидротebaина или 1-этинил-4-*O*-метилсиноменина с хлорангидридами бензойных кислот синтезировали соответствующие алкинилкетоны, конденсацией которых с гидрохлоридами амидинов в ацетонитриле в присутствии основания получали 1-пиримидинозамещенные производные. Изучено действие различных оснований на выход продуктов реакции гетероциклизации, предложены условия получения пиримидиновых конъюгатов указанных алкалоидов одnoreакторным методом. Разработаны эффективные методы синтеза изомерных алкинилкетонов 7,8-[*N*-(фенилдиоксопирролидино)]-6,14-эндо-этенотebaина и 4-*O*-метилсиноменина на основе карбонилирования-кросс-сочетания 1-иод-7,8-[*N*-(фенилдиоксопирролидино)]-6,14-эндо-этен-6,7,8,14-тетрагидротebaина или 1-иод-4-*O*-метилсиноменина с арилацетиленами в присутствии гексакарбонила молибдена. Найдено, что удобными условиями формирования α,β -ацетиленовых кетонов является использование ди(1-адамантил)бензилфосфина в качестве лиганда и хлорида палладия в качестве источника палладия (катализатора Беллера). Изучены некоторые превращения 7,8-аннелированных 1-(пиримидинил)тетрагидротebaинов. Показано, что восстановление 1-пиримидинил-7 α ,8 α -(*N*-фенилсукцинимида)тетрагидротebaинов действием боргидрида натрия в тетрагидрофуране протекает регио- и стереоселективно с образованием (2' α -гидрокси-5'-оксопирролидино)тетрагидротebaинов. *O*-Деметилирование арилметилового эфира в положении С-3 1-(пиримидинил)тетрагидротebaинов действием BBr_3 в хлороформе сопровождается *O*-деметилированием эфира в положении С-6 остова и приводит к соответствующим (6-*O*-деметил)-1-(пиримидинил)-тетрагидроорипавинам. Разработан метод селективного синтеза 6-трифторметилзамещенных производных алкалоидов 4-*O*-метилсиноменин-6-ола и 14-гидроксикодeина, протекающий под действием реагента Рупперта-Пракаша в присутствии тетрабутиламмоний фторида путем нуклеофильного присоединения трифторметил-аниона по атому углерода С-6. На базе отделения биологии и химии Крымского Федерального университета им. В.И. Вернадского исследована аналгетическая активность впервые синтезированных конъюгатов 7,8-пирролидиндионо-6,14-эндо-этенотetraгидротebaинов с 6-арилпиримидинами, и найдены перспективные агенты. В результате первичного тестирования *in vitro* на базе Института медицины и психологии В. Зельмана НГУ в ряду конъюгатов 4-*O*-метилсиноменина с арилпиримидинами выявлены ингибиторы роста опухолевых клеток человека, действие которых на клеточные линии рака молочной железы аналогично действию доксорубина.

У меня все.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо. Вопросы, пожалуйста. Да, Ольга Ивановна.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Иванова:

Спасибо за доклад! Подскажите, пожалуйста, исходные Ваши алкалоиды, с которыми Вы работаете – коммерчески доступные или выделяются из природного сырья, или откуда они берутся?

Финке Анастасия Олеговна:

Вообще, их выделяют из природного сырья, но они коммерчески доступны.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Иванова:

А вот подскажите тогда: Вы работаете с энантиомерно чистыми соединениями или со смесью изомеров?

Финке Анастасия Олеговна:

С энантиомерно чистыми соединениями.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Иванова:

Но Вы нигде не указали плюс у вас там или минус исходное соединение. По крайней мере, этого не было в докладе. То есть Вы работаете с одним исходным энантиомером?

Финке Анастасия Олеговна:

Да.

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Иванова:

Хорошо, спасибо.

Член диссертационного совета – д.х.н. Иванов Андрей Викторович:

Побуду немножко вредным спрашивающим, поскольку Вы все-таки вынесли тезис о биологической активности и защищаете его. Смотрите, такой вопрос: при исследовании анальгетических свойств соединений у Вас есть несколько замечательных живодерских опытов, и я регулярно здесь развлекаюсь, когда ваши милые девушки рассказывают об укусных корчах животных и так далее, есть еще тест «раскаленная пластина». В двух словах... а, горячая пластина, ну я думаю, что у мышей другое мнение, какая она, чем у Вас... Скажите, в порядке просто понимания насколько Вы погружены, ну и для повышения общей образованности необразованных людей типа меня: как осуществляется выбор того или иного метода, и, самое главное, как выбирается препарат сравнения. Потому что, такое тоже уже было, когда явные алкалоиды, например, в работах вашего института, сравнивали с ЦОГ рецепторами типа диклофенака и так далее... Вот можно пояснить выбор именно этого метода и контроля. Ну, в смысле, препарата сравнения.

Финке Анастасия Олеговна:

Метод называется «отдергивание хвоста», я могу подробнее рассказать, как это происходит.

Член диссертационного совета – д.х.н. Иванов Андрей Викторович:

Нет, я могу представить. Ну почему именно он, а, например, не корчи.

Финке Анастасия Олеговна:

Горячую пластину и укусные корчи тоже можно использовать. Укусные корчи в основном используют на противовоспалительную активность, а на анальгетическую активность наиболее достоверным является отдергивание хвоста.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Это не совсем так. Это разные виды боли. Есть висцеральная боль, которую моделируют укусные корчи, а есть боль, которую моделируется теплом. Они просто разные виды боли.

Финке Анастасия Олеговна:

Я понимаю, что они разные по методике.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

По генезу.

Финке Анастасия Олеговна:

Да, и по генезу. Но здесь мы использовали... Точнее, коллеги-биологи использовали этот тест, и, соответственно, прислали нам эти данные. По поводу сравнения.... Конечно, в идеале, нужно сравнивать с морфином. Однако, с ним работать не может никто, и мы можем основываться только на литературных данных. И из литературных данных известно, что в таких же концентрациях, 1 мг/кг, время у морфина где-то от 10 до 12. В разных источниках по-разному.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Алексей Васильевич.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич:

Продолжение и уточнение вопроса Ольги Ивановны. Как я понимаю, Вы работали с оптически активными веществами. А какая была энантиомерная чистота?

Финке Анастасия Олеговна:

Мы не проверяли энантиомерную чистоту, но 99+, я думаю.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич:

Вы думаете... А на основании чего Вы думаете, если Вы не проверяли?

Финке Анастасия Олеговна:

Ну мы отдавали только лишь на поляриметр, смотрели и сравнивали с литературными данными значения. Ну и по ЯМР смотрели....

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич:

То есть Вы работаете с оптически активными веществами?

Финке Анастасия Олеговна:

Да

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич:

Вопрос об энантиомерной чистоте. Я понимаю, что у Ольги Ивановны следующий вопрос был бы про биологическую активность и как все это связывается... Так у Вас энантиомерная чистота какая была? Вы ее не определяли?

Финке Анастасия Олеговна:

Мы ее целенаправленно для исходных соединений не определяли.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич:

А по документам что? Вы получаете коммерчески доступный продукт. Если он оптически активен, то для таких распространенных соединений должна быть указана энантиомерная чистота.

Финке Анастасия Олеговна:

У меня не было в наличии какого-то технологического паспорта или еще чего-то, чтобы посмотреть чистоту этого соединения.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич:

А откуда Вы их брали тогда?

Финке Анастасия Олеговна:

Они у нас были в лаборатории.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич:

Они были в фирменных упаковках?

Финке Анастасия Олеговна:

Это выделенные экстракты из солей, на них не было фирменной этикетки.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич:

Стоп-стоп-стоп... Вы сказали, что эти вещества были... Ну поскольку, они природные и выделяются из растительного сырья, но они коммерчески доступные....

Финке Анастасия Олеговна:

Их можно купить.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич:

А вы их покупали?

Финке Анастасия Олеговна:

Мы не покупали их!

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич:

Еще раз, а откуда они у вас взялись? В лаборатории откуда они взялись? Кто-то раньше покупал?

Финке Анастасия Олеговна:

Выделяли еще раньше, давно... Очень давно...

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич:

В лаборатории выделяли?

Финке Анастасия Олеговна:

Либо коллеги в лабораторию привезли, либо коллеги из лаборатории выделяли.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич:

То есть Вы этим вопросом голову себе не забивали?

Финке Анастасия Олеговна:

Нет. Мне дали исходное соединение, я проверила его по ЯМР спектрам, что оно чистое и все.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич:

Ну по ЯМР Вы не проверите энантиомерную чистоту.

Финке Анастасия Олеговна:

Я понимаю.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич:

Ну это вопрос провисает, на самом деле.... Потому что как относиться к данным по биологической активности, поскольку известно, что вещества с разной энантиомерной чистотой могут давать разные результаты, так ведь?

Финке Анастасия Олеговна:

α_d отличается во втором знаке ну буквально на единицу по сравнению с литературными данными.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич:

А в литературных данных оптическая чистота какая была?

Финке Анастасия Олеговна:

Я не помню, к сожалению. Но скорее всего 99+.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич:

Ну скорее всего... На основании чего?

Финке Анастасия Олеговна:

Ну они проверяли...

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич:

Вы же только что сказали, что не знаете, проверяли или не проверяли...

Финке Анастасия Олеговна:

Я не помню дословно и точно литературные источники.

Член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич:

Хорошо, спасибо, замнем для ясности....

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

А морфин он вообще существует в виде одного энантиомера или в виде обоих?

Финке Анастасия Олеговна:

Если другой энантиомер, это уже будет не морфин.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Ну он бывает?

Финке Анастасия Олеговна:

Ну если цикл D будет направлен в другую сторону, это будет уже не морфин. Ну вообще существует такое соединение...

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Ну, когда весь... То есть он есть, вопрос не праздный?

Финке Анастасия Олеговна:

Да.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Хорошо, спасибо. Так, еще вопросы, пожалуйста.

Член диссертационного совета – д.х.н. Малыхин Евгений Васильевич:

Можно?

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Да.

Член диссертационного совета – д.х.н. Малыхин Евгений Васильевич:

По органике маленький вопрос. На слайде 9 и потом еще в одном месте встретилось снятие силильной защиты с помощью тетрабутиламмония фторида и хлористого метилена. Вопрос такой: откуда атом водорода?

Финке Анастасия Олеговна:

После обработки. То есть у нас тетрабутиламмония фторид 1М раствор в ТГФ, однако, после водной обработки, соответственно, берется протон. Также у нас есть в лаборатории твердый тетрабутиламмония фторид в виде тригидрата, некоторые эксперименты я проводила с ним, и протон уже сразу берется от молекулы воды.

Член диссертационного совета – д.х.н. Малыхин Евгений Васильевич:

Значит я понял так, что здесь в реагентах не хватает воды?

Финке Анастасия Олеговна:

Ну можно было дописать воду, чтобы была протонированная форма... Я поняла, да.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

А можно слайд 10? На основании чего делался выбор этих азидов?

Финке Анастасия Олеговна:

Из доступности в лаборатории. Часть варили сами, часть уже была.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Ну они очень сильно отличаются по структуре.

Финке Анастасия Олеговна:

Я понимаю. Целенаправленно вводить конкретные заместители, чтобы посмотреть активность, конечно было бы хорошо, но это скорее было, чтобы увеличить выборку азидов.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

На предыдущей защите они как раз докладывали вариант йодной химии, которая позволяет обойтись без палладия. У вас палладий-катализируемые реакции, это сочетание хорошее и эффективное. Но понятно, что соединения палладия весьма токсичные. Вы проверяли на остаточное содержание палладия?

Финке Анастасия Олеговна:

Нет, мы не проверяли на оставшееся содержание палладия.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

А какие-то усилия предпринимали для его отделения? Существуют колоночки, которые специально делают, чтобы отделяться от палладия. Просто пропускают через них вещества...

Финке Анастасия Олеговна:

Ну у нас таких специальных колонок нет. Просто трёхкратная, например, хроматография.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Она не всегда помогает.

Финке Анастасия Олеговна:

Я понимаю.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Да, там должен быть специальный сорбент, и они не дорогие... Еще вопросы, пожалуйста?

Член диссертационного совета – д.х.н. Тихонов Алексей Яковлевич:

У меня небольшой вопрос по 23 слайду. Вот схема образования 95 из 94. Хлор у вас не там стоит, где трифторметильная группа, а в другом месте... То есть схема есть или как вы это объясняете?

Финке Анастасия Олеговна:

Да, я могу прокомментировать. Соответственно, мы рассматриваем, что это SN_1 ион-парный механизм, и на моменте образования карбокатиона происходит миграция двойной связи в более устойчивый аллильный катион. И конфигурация не меняется из-за того, что у нас молекула растворителя, тетрагидрофуран, содержит неподеленную пару и стабилизация происходит с тыльной стороны, и хлорид присоединяется уже к восьмому положению. И в литературе такие примеры есть.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

А можно слайд 20? Ну собственно Вы двумя разными путями получили один и тот же тип соединений?

Финке Анастасия Олеговна:

Да.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

А какой путь на Ваш взгляд является более перспективным, исходя из синтеза стартовых веществ тоже?

Финке Анастасия Олеговна:

Самым оптимальным является получение алкинилкетонов через карбонилирование-кросс-сочетание, а потом уже циклизация в пиримидиновые производные так как, во-первых, это экономия двух стадий. То есть мы сразу из иодпроизводных получаем целевые алкинилкетоны, которые можно гетероциклизовать. Плюс здесь, когда мы в данных условиях карбонилирования-кросс-сочетания получаем алкинилкетоны, мы не используем иодид меди, и, соответственно, это снижает вероятность образования димеров ацетиленов как побочных продуктов.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо. Так, еще вопросы пожалуйста?

Ну если вопросов больше нет, то спасибо. Ольга Анатольевна, там что? Сейчас выступает научный руководитель - Шульц Эльвира Эдуардовна.

Член диссертационного совета – д.х.н., профессор Шульц Эльвира Эдуардовна:

Анастасия появилась у нас на втором курсе, когда пришла на выполнение курсовой работы по органической химии. Было видно, что девочка очень самостоятельная, очень увлеченная. И за выполнение, так скажем, курсовой работы и далее дипломной работы, она выполнила химическую часть для двух статей под руководством Максима Евгеньевича Миронова. И работала она совсем с другими алкалоидами – это стероидный алкалоид соласодин, выполнила хорошую работу. Затем она поступила в аспирантуру, и, соответственно, в аспирантуре выполнила вот этот вот объем работы. Она человек самостоятельный, увлеченный, человек очень знающий. И в общем я думаю, что в будущем у нее очень хорошие перспективы по химии, потому что она умеет определить задачу, поставить себе задачу и последовательно ее сделать. Причем не одним путем, а несколькими, и выбрать лучший. Таким образом, я хочу сказать, что она вполне достойна присуждения ученой степени кандидата химических наук

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо, Эльвира Эдуардовна. Теперь слово Ольге Анатольевне для оглашения заключения организации и поступивших отзывов.

Организация, в которой выполнялась диссертация – Новосибирский институт органической химии. Диссертация выполнена в Лаборатории медицинской химии. И немного информации об Анастасии Олеговне. Она работала в НИОХ СО РАН с марта 2015 года в должности лаборанта в Лаборатории медицинской химии, затем с августа 2018 года переведена на должность младшего научного сотрудника этой же лаборатории. В июне 2018 года Анастасия Олеговна окончила Новосибирский Государственный Университет, Факультет естественных наук по специальности «Фундаментальная и прикладная химия», кафедра органической химии. С июля 2018 года и по время выдачи этого заключения она обучалась в очной аспирантуре НИОХ СО РАН. Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2022 году, тема диссертационной работы утверждена на заседании Ученого совета от 31 мая 2022 года, научный руководитель – д.х.н., профессор Шульц Эльвира Эдуардовна. Отзыв рецензента положительный на эту диссертацию. По итогам обсуждения принято следующее заключение: работа является актуальной, поскольку синтетические трансформации природных морфинановых алкалоидов ведут к фармакологически ценным агентам и антинаркоманным препаратам, и позволяют получить новые фундаментальные данные о влиянии тонкого строения веществ на особенности превращений и фармакологические свойства. В работе присутствует научная новизна, здесь дальше перечислены общими словами те выводы, которые даны в диссертации. Теоретическая значимость работы обозначена, полученный комплекс экспериментальных вносит существенный вклад в теоретические представления о диапазоне реакционной способности C-мостиковых 7,8-аннелированных производных тетрагидротейбаина, 14-гидроксикодейнона и 4-O-метилсинаммина. Практическая значимость работы заключается в том, что синтезированы библиотеки ранее не известных биологически активных веществ, получены данные о влиянии структурных особенностей в пиримидиновом фрагменте на селективность обезболивающего действия. Выявлены перспективные для дальнейшего исследования цитотоксические агенты. В ходе выполнения работы применялись современные методы органического синтеза и современные физико-химические методы установления структуры и чистоты химических соединений. Высокая достоверность полученных результатов обеспечена тщательностью выполнения экспериментов и использованием современных физико-химических методов, и подтверждается независимой экспертизой опубликованных материалов в рецензируемых научных изданиях. Диссертационная работа соответствует специальности 1.4.3. «органическая химия». По теме работы опубликовано две статьи в рецензируемых международных изданиях и тезисы 5 докладов на российских и международных конференциях. Во всех публикациях вклад, внесенный соискателем в химическую часть исследования, является основным. Соискателем осуществлены поиск, анализ и обобщение научной литературы по теме

диссертации, планирование и проведение всех химических экспериментов, хроматографическое разделение, выделение новых индивидуальных соединений, структурная идентификация веществ. Автором внесен существенный вклад в формирование общего направления работы, подготовку научных публикаций по теме исследования. Соискатель осуществлял подготовку всех публикаций к печати, представлял доклады по теме диссертационной работы на научных конференциях. Опубликованные работы достаточно полно отражают содержание диссертации.

В период обучения в аспирантуре Анастасия Олеговна занималась педагогической деятельностью, была руководителем курсовых работ у студентов второго курса и вела лабораторный практикум по органической химии у студентов НГУ. Анастасия Олеговна также являлась исполнителем гранта РФФИ «Аспиранты» и соисполнителем инициативного проекта РФФИ и проекта РНФ. Диссертационная работа 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 Новосибирского института органической химии, присутствовало на заседании 48 человек, в том числе 25 кандидатов наук и 11 докторов наук. 48 «за», «против» - нет, «воздержалось» - нет. Протокол от 15 июня 2022 года подписан председателем семинара чл.-корр. РАН Салахутдиновым Нариманом Фаридовичем.

Далее я вас ознакомлю с отзывом ведущей организации. Ведущая организация – Уфимский Федеральный Исследовательский Центр... Секундочку... Уфимский институт химии, насколько я помню, Уфимского Федерального Исследовательского Центра Российской Академии Наук. В отзыве ведущей организации отмечается, что создание лекарственных веществ, обладающих высокой специфической физиологической активностью, является в настоящее время одной из самых актуальных задач. Об актуальности исследования также свидетельствует поддержка работы грантами РНФ и РФФИ. Дальше в отзыве ведущей организации приводится подробное исследование структуры диссертации, отмечается, что в литературном обзоре проведен подробный анализ получения новых соединений с использованием титульных алкалоидов, а во второй части обзора рассмотрены реакции циклоприсоединения тебаина с карбо- и гетеродиенофилами. Обзор изложен с привлечением 105 литературных источников, из которых 35 работ опубликованы за последние 10 лет. Ведущая организация также отмечает, что обращает на себя внимание грамотное и квалифицированное применение диссертантом современных физико-химических методов установления строения полученных соединений. Отмечает, что работа безусловно имеет научную новизну, теоретическая и практическая значимость состоит в том, что выявлены закономерности и особенности синтетических превращений производных синоменина с C-мостиковых тетрагидртебаина, приводящие к изомерным α,β -ацетиленовым кетонам,

которые, наряду с решением целевой задачи, охватывает новые возможности дальнейшей селективной модификации алкалоидов изохинолинового типа, расширяет теоретическое представление о химических свойствах функционально замещенных алкинилкетонов. Представленная работа является завершённым 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 и недочеты, такие как: 1. На странице 21 диссертации 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 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. 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-этенотетрагидротейбаина 407 с фенилацетиленом и 4-метоксифенилацетиленом в присутствии Mo(CO)₆ в качестве источника монооксида 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 замечания не затрагивают сути работы и не вступают в противоречие с основным положением диссертации, и не ставят под сомнение достоверность полученных данных. Диссертация Финке Анастасии Олеговны представляет собой научную квалификационную работу, в которой содержится решение задач по созданию оригинальных каталитических методов получения производных полициклических изохинолиновых алкалоидов морфинавого ряда с трифторметильным заместителем в кольце С или фрагментом пиримидина или триазола в кольце А. Представленная работа является актуальным, цельным и завершенным исследованием, отвечает всем требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пунктах 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, а ее автор Финке Анастасия Олеговна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. «органическая химия». Отзыв подготовлен профессором, д.х.н., ведущим научным сотрудником лаборатории фармакофорных циклических систем Уфимского института химии Гатауллиным Раилом Рафкатовичем. Этот отзыв рассмотрен и утвержден на научном семинаре Уфимского института химии от 31 августа 2022 года, присутствовали 27 человек категории «научный персонал». Отзыв подписан и утвержден врио руководителя Федерального Государственного бюджетного научного учреждения Уфимский Федеральный исследовательский центр Российской академии наук Кызыргуловым.

Наверное, попрошу Анастасию Олеговну ответить на эти замечания.

Финке Анастасия Олеговна:

Так, ну по поводу страницы 21 и продукта гидрирования/дегалогенирования – согласна с замечанием. По списку цитируемой литературы тоже согласна с замечанием, указанная публикация относится к Perkin Trans. 1. Про схему 43 – согласна с замечанием, про опечатку на схеме 42 – также согласна с замечанием. Про несогласованность номеров на схеме 44 – также согласна с замечанием. По поводу замечания 6: Да, действительно, стоило подчеркнуть, что и в толуоле 1-иод-4-О-метилсиноменин активно вступает в реакцию Соногаширы. По поводу 7-го замечания: Данное утверждение не совсем имеет отношение к обсуждаемым в работе примерам, а относится к подходу в целом. Так как, при использовании хлорангидридов с низкой стабильностью, в качестве побочного процесса будет происходить димеризация терминальных алкинов, что ограничивает выбор вводимых в реакцию хлорангидридов и возможность масштабирования методик. Замечание 8: Здесь необходимо сделать уточнение. Речь идет об алкинилкетонах 431 и 433 которые являются региоизомерами по положению тройной связи алкинилкетонам строения типа 427-429. По поводу опечаток – согласна с

замечанием. Замечание 9: Да, это опечатка. Вместо номера 230 должен быть номер 430. Замечание 10: Возможно, корректнее было указать соединения 406 и 473, так как именно эти производные содержат С-6 карбонильную группу, по которой осуществляется нуклеофильное присоединение трифторметильного аниона. Конфигурация атома углерода С-6 в продуктах нуклеофильного присоединения – 471 и 475, определяется строением остова алкалоидов и, в частности, стерическим влиянием кольца D. И замечание 11: Также согласна, должен быть номер 411 и 412, соответственно.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна:

Я продолжу вас знакомить с отзывами на автореферат. У нас 8 отзывов. Сразу скажу, что все они положительные и я зачитаю только некоторые замечания. Отзыв номер один, подписанный к.х.н. Мостовичем Евгением Алексеевичем, заведующим лабораторией низкоуглеродных химических технологий ФЕН НГУ. Отзыв положительный. По материалу, изложенному в тексте автореферата, возникли следующие вопросы и комментарии. Для получения α,β -ацетиленовых кетонов 4-О-метилсиноменина и 6,14-эндо-этен-(7,8-N-фенилпирролидино)тетрагидротebaина использовались хлорангидриды бензойных кислот либо фенилацетилены, возможно ли расширить ряд α,β -ацетиленовых кетонов за счет алифатических аналогов? Исходя из доступности реагентов, сложности синтеза и выделения веществ какой из 2ух предложенных путей к α,β -ацетиленовым кетонам является наиболее универсальным? Второе: как правило, после реакции кетонов или альдегидов с реагентом Руперта-Пракаша в присутствии каталитических количеств TBAF необходимо дополнительно проводить реакцию десилилирования. Связано ли образование продукта 97 со стерическими факторами эпоксидного цикла, препятствующими образованию пентакоординированного комплекса и, соответственно, 6-силоксипроизводному? И третье: возникла путаница в нумерации соединений на схемах 4, 5, 12, 14.

Следующий отзыв подписан двумя людьми: старшим научным сотрудником научно-производственного центра «ХимФармСинтез» Института биоорганической химии НАН Беларуси, кандидатом химических наук Божок и заместителем директора Института биоорганической химии НАН Беларуси, начальником научно-производственного центра «ХимФармСинтез», доктором химических наук, чл.-корр. Калиниченко. По теме диссертационного исследования имеется вопрос, носящий информативный характер: существует ли корреляция между природой функционального заместителя, вводимого в исследуемые молекулы, и профилем потенциальной биологической активности?

Следующий отзыв подписан старшим научным сотрудником научно-образовательного центра фармацевтики «Казанский (Приволжский) федеральный университет», к.х.н. Штырлиным Никитой Валерьевичем. К автореферату диссертации имеются следующие замечания: из текста автореферата не ясно на основании каких предпосылок из большого

количества синтезированных соединений на исследование анальгетической активности были тестированы только 1-пиримидинозамещенные производные 6,14-эндо-этенотебаина, а на исследование противоопухолевой активности только производные 4-*O*-метилсиномеина.

Так, следующий отзыв подписан д.х.н., профессором, заведующим кафедрой органической, неорганической и фармацевтической химии Астраханского государственного университета им. В.Н. Татищева Великородовым Анатолием Валерьевичем. Существенных замечаний по содержанию автореферата нет, имеется одно замечание: в автореферате отсутствует информация о токсичности (LD_{50}) полученных соединений.

Следующий отзыв подписан д.х.н. по специальности «органическая химия», заместителем директора ФГБУН Иркутского института химии Розенцвейгом Игорем Борисовичем. Отзыв без замечаний.

Так, тут у нас трёхстраничный отзыв, подписанный старшим научным сотрудником лаборатории биологически активных соединений, д.х.н., доцентом Глушковым Владимиром Александровичем, это Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук, без замечаний.

Отзыв, подписанный заведующим лабораторией биорегуляторов насекомых, главным научным сотрудником Уфимского института химии, доктором химических наук Ишмуратовым Гумером Юсуповичем. Без замечаний.

Так, и отзыв, подписанный генеральным директором Международного научно-производственного холдинга «Фитохимия», заслуженным деятелем республики Казахстан, Лауреатом государственной премии республики Казахстан в области науки и техники, академиком НАН РК, д.х.н., профессором Адекеновым Сергазы Мынжасаровичем, без замечаний.

Так, ну все, восемь. Будьте добры, Анастасия Олеговна.

Финке Анастасия Олеговна:

Так, ответы на вопросы и замечания Мостовича Евгения Алексеевича. Первое замечание. Да, вполне возможно расширить ряд алкинилкетонров за счет алифатических субстратов. Наиболее универсальным, как я уже сегодня говорила, будет подход через карбонилирование-кросс-сочетание, так как в этом случае не образуется продукт димеризации терминальных алкинов. Второй вопрос. Образование дисилокси-производного не наблюдалось, что по всей видимости связано со стерическими факторами. И по поводу опечаток – да, я согласна с замечанием.

Отзыв Божок и Калиниченко про корреляцию между природой функционального заместителя, вводимого в исследуемые молекулы, и профилем потенциальной биологической активности. Да, такая корреляция существует. Введение функциональных заместителей

определенного структурного типа в конкретные положения остова направлены на улучшение нативной биологической активности исходных алкалоидов.

Аннелирование диеновой системы кольца С тебаина является одной из ключевых модификаций для снижения токсичности и увеличения сродства к опиоидным рецепторам.

Из литературных данных известно, что модифицированные по положениям С-4, С-6 и С-7 производные синоменина, помимо противовоспалительного эффекта обладают и противоопухолевым действием.

Чтобы оценить влияние введённого заместителя в положение С-1 остова синоменина, первоначально необходимо модифицировать гидроксильную группу в положении С-4, так как возможность ее окисления, как я уже говорила, приводит к побочным эффектам.

Отзыв Штырлина Никиты Валерьевича. В случае производных 6,14-эндо-этенотетрагидртебаина мы нацеливались на их известную анальгетическую активность. В первую очередь необходимо было проверить, как влияет на анальгетический эффект введение пиримидинового заместителя в положение С-1 без дополнительных модификаций остова 6,14-эндо-этенотетрагидртебаина. Изучение цитотоксичности арилпиримидиновых производных 4-О-метилсиноменина являлось целесообразным, так как в литературе известны примеры производных синоменина, модифицированных по С-4 или С-1 и С-4 положениям, которые обладают цитотоксичностью.

Отзыв Великородова Анатолия Валерьевича. Эксперименты по определению LD₅₀ в данной работе не проводились. Однако, в качестве справочной информации могу сказать, что, например, токсичность исходного тебаина 31 мг/кг, а уже LD₅₀ для аддукта с N-фенилмалеимидом 2.5 г/кг. Все.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо. Переходим к выступлениям официальных оппонентов. Первым оппонентом является доктор химических наук, доцент Моисеев Сергей Константинович, заведующий лабораторией тонкого органического синтеза, Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва, который принимает участие в нашем заседании дистанционно. Сергей Константинович, вы нас слышите?

Официальный оппонент – д.х.н., доцент Моисеев Сергей Константинович:

Да, очень хорошо. Вы меня слышите?

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Да, но чуть громче было бы вообще замечательно.

Официальный оппонент – д.х.н., доцент Моисеев Сергей Константинович:

Громче, да? Хорошо, я буду говорить громче. Так нормально?

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Да.

Добрый день, уважаемые коллеги! Я в первую очередь хочу поблагодарить вас за то, что меня утвердили в качестве оппонента, для меня, так сказать, это определенное признание. И теперь перехожу к своему выступлению. Но я хотел бы начать, не собственно с отзыва, а хотел бы для начала вмешаться в дискуссию относительно стереохимии, которой здесь было посвящено во время процедуры задавания вопросов очень много внимания. Значит, в силу обстоятельств, я химией вот именно этих алкалоидов занимаюсь уже больше 30 лет. И я могу вам сказать, что для тех, кто работает в этой области, вопросы об оптической чистоте этих природных алкалоидов вообще не стоят. В этом смысле, диссертантка абсолютно правильно ответила на все вопросы. И может быть ее некоторое смущение здесь связано с тем, что... ну вот вопрос этот не стоит вообще. И как молодой специалист, она просто несколько ошарашена была тем, что вдруг пошли такие вопросы. Но отвечала она все абсолютно правильно. И я на ее месте, более того скажу, что я бы отвечал абсолютно также, не в том направлении, а просто также. Значит так, природный, допустим, морфин – это только (-)-морфин, (+)-морфина там быть не может. То же самое касается кодеина, тебаина, синоменина. Просто потому что природа не ошибается. Природа не ошибается. И в (-)-морфине, природном морфине его оптического антипода, (+)-морфина, быть не может. Значит, если же речь идет об изменении абсолютной конфигурации отдельных центров, то, во-первых, у этих алкалоидов такая вероятность крайне низка, ну вернее практически невозможно, ну потому что их абсолютная конфигурация взаимосвязана: молекулы каркасные, и изменение абсолютной конфигурации одного хирального центра, оно автоматически должно за собой нести изменение абсолютной конфигурации соседних центров, а это значит просто разрушение молекулы. Если же возникает какой-то дополнительный хиральный центр, то там, значит, вопрос о стереохимической чистоте решается очень просто, потому что это приводит к образованию диастереомеров, а они хорошо видны, например, в ЯМР спектре.

Если же, например, в продажном продукте, в это случае указывается оптическая чистота. Ну не оптическая чистота, а удельное вращение, то это указывается для того, чтобы показать не столько наличие... вовсе не наличие изомеров с противоположной конфигурацией, а для того, чтобы показать, что продукт не содержит продуктов разложения, окисления и так далее, которые, естественно имеют другое вращение.

То есть я полностью согласен, диссертантка ответила абсолютно правильно на все вопросы по этому поводу, по поводу стереохимии. А что касается вопроса по биологической активности, там по испытаниям, моделям и т.д., то там действительно были вопросы и она, в общем и целом, правильно отвечала. А там, где были какие-то сомнения, то председатель абсолютно правильно дал комментарии, что это абсолютная разная боль и испытывается на разных моделях.

Теперь, что касается непосредственно отзыва. Значит, работа эта актуальна. Актуальна она потому что, во-первых, касается соединений, которые обладают потенциальной анальгетической и противоопухолевой активностью, а это социально-значимые заболевания, и их исследования в этой области всячески приветствуются.

А во-вторых, потому что в нашей стране работы в области алкалоидов вот этого типа – это очень редкое явление. Специалистов крайне мало, всех их можно пересчитать по пальцам двух рук. Поэтому я надеюсь, что сегодня актуальность исследования в этом направлении... она обусловлена тем, что в стране крайне нужны специалисты в этой области. У нас просто нет людей, кто этим занимается, химией этих соединений. Я надеюсь, что по результатам сегодняшнего заседания, одним специалистом в этой области будет больше.

Теперь, что касается собственно выполненной работы. Выбраны были два соединения, которые, так сказать, стандартные. В случае синоменина тут вопрос однозначный. В случае производного тебаина... Ну может быть можно было взять другое соединение, другой аддукт, другой аддукт Дильса-Альдера тебаина имеется ввиду. Ну вот этот стандартный, который хорошо... так сказать с разных точек зрения хорош, потому что симметричный диенофил и так далее, и получился такой вот соответственно продукт. И кроме того, предшествующие работы этой группы тоже показывают то, что этот объект заслуживал особого внимания.

Редкое направление у диссертантки – это модификации первого положения этих алкалоидов. Эти положения сейчас практически не изучаются, потому что когда-то в давние времена было установлено, что введение заместителя в морфин, в первое положение, приводит к снижению анальгетической активности. Но с тех пор много воды утекло, так сказать, и модификации самые разные проводились, и я бы не стал так категорически говорить о том, что введение заместителей в первое положение этих алкалоидов влияет негативно. Заместители тогда вводились очень простенькие, типа галоген или еще какие-нибудь группы простенькие совсем. А когда туда вводится потенциальные фармакофорные группировки типа гетероциклов, это ситуация может быть совсем другой, и вопрос требует пояснений. И поэтому актуальность вот этого направления считаю современным абсолютно. В наше время вот это направление совершенно актуально - модификация первого положения.

Подход стратегический химический тут в общем-то сомнений не вызывает: иодирование, реакция Соногаширы, потом десилилирование и создание гетероциклов. Все здесь абсолютно логично. Реакции идут достаточно стандартно, [3+2]-циклоприсоединение, клик-реакции, все вполне логично выглядит.

Теперь что касается тех достижений, которые надо бы отметить, выполненные в синтетической работе. Интересно, во-первых, сочетание того, что правильно было выбрано производное тебаина и производное синоменина. Они обладают природной абсолютной конфигурацией противоположной. Это к вопросу о том, что абсолютная конфигурация

природного алкалоида влияет на профиль активности и так далее... Поэтому, не случайно, что производные тебаина – это анальгетики, а производные синоменина могут обладать противоопухолевым действием. Здесь я, кстати, должен еще упомянуть о том, что вот когда проводились биологические исследования, задавался вопрос относительно стандарта. И все правильно диссертантка ответила насчет препарата сравнения. Очень сложно работать в этой области, потому что у нас в стране не проводятся исследования по рецепторному связыванию этих алкалоидов. Есть только одна фактически точка, где можно проводить сравнительные испытания на уровне морфина, на фоне морфина. Это связано с регуляторными ограничениями, работать в этой области в этой связи весьма трудно, и далеко не все решаются.

Несомненной заслугой автора является то, что ей удалось экспериментально продемонстрировать принципиальность получения 1,2,3-триазльных производных синоменина и из советующего иодного производного. Несомненным достоинством является то, что в определенной ситуации удалось автору показать возможность одnoreакторного синтеза. Это важно, меньше побочных, меньше выделений... ну все знают, собственно, почему важен одnoreакторный синтез в органической химии. Все исследование в общем технически спланировано абсолютно правильно, логичные переходы. Я имею ввиду логичные цепочки превращений, логично исходники выбраны и правильно выбраны дальнейшие цепочки с выходом на целевые продукты. Очень важно, особенно я бы сказал, что важно подчеркнуть, что и в теоретическом, и в практическом плане очень высоко следует оценить получение автором трифторметильных производных алкалоидов. Я полагаю, что, собственно, в этом направлении только начинается работа вообще по этим алкалоидам. И я полагаю, что синтез тех фторированных соединений, которые автор получил, они приведут к тому, что возникнут новые направления в химии этих алкалоидов. Я говорю это на полном серьезе, потому что взяты базовые молекулы. Вот, 14-гидроксикодейнон, который использовался, это первый продукт окисления тебаина. А тебаин – это важнейший в синтетическом отношении алкалоид мака. Синтетическое значение тебаина гораздо выше, чем синтетическое значение морфина и кодеина, а 14-гидроксикодейнон – это продукт окисления тебаина.

И вот если вы из этого соединения получаете трифторметильные производные, то это открывает путь к исследованию фторированных производных соответствующих алкалоидов. Причем, когда фтор стоит вблизи фармакофорного фрагмента, и когда фтор не меняется и не удаляется в последующих превращениях. То есть можно получать серии соединений. И соответственно, я считаю, что на это будет обращено обязательно внимание в дальнейшем тех, кто изучает эти алкалоиды, по крайней мере химию кодеина. Это совершенно точно, что шестое положение – это очень важное положение. Поэтому я считаю, что это очень большое достижение очень важный результат и в теоретическом, и в практическом плане.

Теперь, что касается уровня работы. Экспериментальная часть диссертации полностью отражает существо проделанной работы, а синтетическая работа, вы видели, она очень огромная. Эта работа соответствует современному уровню развития синтетической органической химии, методы современные и так далее... Методы исследования соединений – то же самое, современные, использование широкое ЯМР мультядерных, что позволяет определить стереохимию образующихся продуктов и так далее. Может быть... но об этом я собственно еще скажу насчет стереохимии... С точки зрения экспериментального мастерства здесь все нормально. Я думаю, что можно с уверенностью говорить, что Анастасия Олеговна в общем-то хороший химик-синтетик.

Теперь научная новизна. В работе ацетиленовые и гетероциклические заместители вводились в положение С-1, как я уже говорил – это редкое положение, которое подвергается модификациям. Кольцо С синоменина, кодеина до сих пор не подвергалось прямому трифторметилированию. Разработка методов получения новых типов производных синоменина, тебаина и кодеина представляет основную научную идею данной работы. И полученные автором результаты, экспериментальные данные представляют собой фундаментальный вклад в теоретическую значимость в область химии алкалоидов, что наряду с данными по фармакологической активности определяет практическую значимость данного исследования. И заключение. Достоверность полученных результатов сомнений не вызывает, новизна тоже сомнений не вызывает. Материалы диссертации опубликованы в двух статьях, в журналах, которые требуются в ВАК России. Они прошли необходимую апробацию на конференциях. Текст автореферата отражает содержание диссертации адекватно. Выводы и заключение текста автореферата и диссертации идентичны.

Принципиальных замечаний по работе не имеется. К непринципиальным замечаниям относятся следующие... Я их зачитаю. Ну, видимо, диссертантка, когда будет отвечать, все равно их выведет. Итак, абсолютные конфигурации вновь возникших хиральных центров (и методы их установления) в продуктах трифторметилирования и дальнейших превращений 4-О-метилсиноменина и 14-гидроксикодеонона (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. К сожалению, в работе нет информации о том, предпринимались ли автором такие попытки. 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). Там получается, что вдруг сильно отличаются химсдвиги, и это надо бы уточнить... Хотя это и не имеет прямого отношения к

синтетической органической химии, в области которой выполнена работа Анастасии Олеговны, 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.

И четвертое замечание, там опечатки. Значит, работа оформлена очень аккуратно и содержит довольно мало опечаток. Но среди них есть и несколько опечаток «химического» характера, в том числе: 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 149а с 200 (т. е. с MeMgI) не могут образовываться диастереомеры 202 и 202а, т. к. для них R' - это метильные группы, и продукты 202 и 202а – это одно и то же; на странице 37 на Схеме 54 имеются неточности. Во-первых, условия а: отношение 205:206 указано 95:5, а в тексте указано, что преимущественно образуется 206, то есть наоборот, и условия б: написано, что отношение между 205 и 205 – 50 на 50, ну то есть курьез некий. Эти замечания сути работы, конечно, не затрагивают, это мелочевка все, и не снижают высокую оценку работы. Я считаю, что работа, исследование Анастасии Олеговны является заметным вкладом в решение актуальных научно-практических задач -это создание новых методов модификации изохинолиновых алкалоидов, тетрагидртебаина и синоменина, по ароматическому кольцу А и направленного синтеза полициклических изохинолиновых алкалоидов морфинанового ряда с трифторметильным заместителем в кольце С. Диссертация является цельным и завершенным исследованием, которое по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне, объему и практической значимости полностью отвечает требованиям к диссертациям ВАК, они соответствует критериям, изложенным в п. 9-14 Положения № 842. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.4.3. - Органическая химия. Это: Выделение и очистка новых соединений; Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования; Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул.

Считаю, что в итоге, 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, и автор, Финке Анастасия Олеговна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия (химические науки).

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Сергей Константинович, спасибо большое!

Официальный оппонент – д.х.н., доцент Моисеев Сергей Константинович:

Спасибо за внимание!

Финке Анастасия Олеговна:

Спасибо большое, Сергей Константинович, за очень детальное изучение моей работы, за Ваш отзыв и за то, что согласились быть оппонентом. Перейду к замечаниям и вопросам. Значит, по поводу рентгеноструктурного анализа. К настоящему моменту строение соединения 474 (в автореферате 97) дополнительно подтверждено рентгеноструктурным анализом. Однако, эти данные, к сожалению, не вошли в диссертационную работу, так как монокристалл и РСА получены уже после оформления рукописи. По поводу спектров ЯМР ^{19}F . В данной работе значения химсдвигов трифторметильных групп для указанных соединений приведены относительно внешнего стандарта – гексафторбензола. Это упущение. Нужно было, действительно, указать это в работе. По поводу эффекта Штрауба. Да, во всех экспериментах у животных наблюдался эффект Штрауба.

По поводу неточностей, опечаток, я согласна с замечаниями. По поводу циклопропилбороновой кислоты... Это транслитерация с английского языка. Однако, в русском языке нет общепринятого названия и допустимы оба варианта. По поводу хлорида палладия – это опечатка в тексте. Авторы данной работы использовали хлорид палладия в качестве катализатора. По поводу диастереомеров я также согласна с замечанием, это тоже опечатка, и на схеме 51 в виде пары диастереомеров могут образовываться лишь продукты 203 и 203а. По поводу соотношения продуктов я также согласна с замечаниями, это опечатки. На схеме 54 должно быть соотношение наоборот, 5:95, а в условиях b вместо 205:205 должно быть 205:206 в соотношении 50:50. Все.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо. Вы удовлетворены?

Официальный оппонент – д.х.н., доцент Моисеев Сергей Константинович:

Не согласен с вами в одном месте. Это вот насчет циклопропилбороновой кислоты ... дело заключается в том, что в английском языке есть два термина: «boronic» кислота и «boric acid», да? «Boronic acid» и «boric acid». «Boronic acid» - это кислота $\text{RB}(\text{OH})_2$, а «boric acid» - это $\text{B}(\text{OH})_3$. Поэтому, между ними есть разница. И в русском языке то же самое должно соблюдаться – бороновая кислота – это производное $\text{RB}(\text{OH})_2$. Все остальное абсолютно правильно.

Финке Анастасия Олеговна:

Хорошо, спасибо, мы учтем эти замечания.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Так, второй оппонент - Купрюшкин Максим Сергеевич, кандидат химических наук, заведующий лабораторией химии нуклеиновых кислот Института химической биологии и фундаментальной медицины, к сожалению, заболел, хотя и присутствует. И поэтому его отзыв зачитает Ольга Анатольевна.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна:

Да, Максим Сергеевич попросил, в связи с тем, что у него пропал голос... Я кратко зачитаю его отзыв. Да, и, если Максим Сергеевич захочет, он что-нибудь дополнит. Краткие выжимки из отзыва. Поиск эффективных путей модификации изохинолиновых алкалоидов... полифункциональных соединений... представляет возможность не только разработки селективно действующих агентов с уменьшенной токсичностью, но в значительной степени является основой широкого круга селективных превращений. Поэтому, представленная работа является актуальной, поскольку в ней решены задачи селективных модификаций изохинолиновых алкалоидов, которые упомянуты в названии работы, и предложены методы синтеза изохинолиновых алкалоидов нового типа. Далее Максим Сергеевич анализирует структуру диссертации, отмечает, что работа хорошо проиллюстрирована рисунками, схемами и таблицами. Отмечает, что научная новизна работы Анастасии Олеговны заключается в том, что ею создана возможность широкого развития методов модификации морфинановых алкалоидов в положение С-1. Осуществлены успешные селективные модификации тетрагидротебаиновых производных арилпиримидинов по тетрагидротебаиновому остову. И изучена реакция производных синоменина и 14-гидроксикодеина с реагентом Рупперта-Пракаша.

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-этенотетрагидротебаина 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». Все результаты, представленные в работе, прошли апробацию на 5 профильных конференциях в виде докладов. По содержанию диссертации и автореферата возникли следующие вопросы и замечания: 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. 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? 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. В разделе выводы и заключение очень не хватает заключения, где автор смог бы высказать свое мнение о проведенном исследовании в целом. В работе имеется незначительное количество опечаток и ошибок в номерах соединений.

Ну в общем-то все. 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 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 от 2016 года, 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 – к.х.н. Купрюшкин Максим Сергеевич:

Спасибо большое, что пожалели мое горло и согласились зачитать отзыв. Уважаемые коллеги, меня слышно?

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Да, слышно, хорошо.

Официальный оппонент – к.х.н. Купрюшкин Максим Сергеевич:

Я хотел бы извиниться за то, что, хоть и нахожусь от вас на расстоянии 2 км, но из-за болезни вынужден участвовать удаленно и просить прочитать мой отзыв. В свое оправдание могу лишь сказать, что мое больное горлошний раз подтверждает чрезвычайную актуальность работы Анастасии Олеговны. Я хотел бы сделать еще одну небольшую ремарку по замечанию о необходимости заключения. У Кира Булычева есть такой фантастический роман «Взгляд на битву с высоты». Это название максимально точно отражает то, чего мне не хватило в этой большой и хорошо систематизированной работе. А соответствующая степень, на которую претендует соискатель, звучит как PhD, то есть доктор философии. И думаю, что если уж не философский, то личный взгляд автора на проделанную работу был бы очень кстати. Спасибо.

Финке Анастасия Олеговна:

Спасибо большое, Максим Сергеевич, за ваш отзыв. Очень жаль, что вы не смогли присутствовать. Я отвечу на ваши вопросы и замечания. Часть вопросов уже перекрывается с теми, что уже звучали здесь, но я зачитаю для скорости. По поводу первого замечания. Обзор литературы посвящен синтезу и химическим превращениям производных тебаина и синоменина. Несмотря на это, принципы биологического действия данных алкалоидов упоминаются в введении к литературному обзору. На стр. 11, 13, 14, 28 также содержится краткая информация о биологической активности известных азотсодержащих гетероциклических производных синоменина и тебаина. В разделе 2.1 при обосновании выбора объектов исследования изложены принципы биологического действия алкалоидов. Чтобы не перегружать диссертацию биологическими аспектами, мы решили не включать дополнительный раздел в обзор литературы. Второе замечание. Варьирование заместителей в молекуле при синтезе новых производных растительных метаболитов, в том числе и алкалоидов, часто подразумевает применение комбинаторики. Выбор структурных типов заместителей основывается, как правило на анализе литературных данных, и может быть

подкреплён молекулярным докингом. Полученные соединения потенциально могут обладать широким спектром биологических свойств. Однако, в первую очередь необходимо отталкиваться от нативной биологической активности природных субстратов и направлять модификации на её улучшение и уменьшение побочных эффектов исходных соединений. Поэтому, полученные производные тебаина в данной работе изучались на анальгетическую активность. Противовоспалительная активность производных синоменина в данной работе не исследовалась. Но из литературных данных известно, что производные синоменина, наряду с противовоспалительным действием, обладают цитотоксичностью. Поэтому мы предположили, что наши производные будут обладать таким же действием. В разделе 2.9.2. приводятся оценочные значения докинга некоторых полученных пиримидиновых производных. Полученные значения энергий связывания сравнивались с аффинностью высокоэффективного агониста μ -рецепторов BU72 и энкефалин-подобного пептидомиметика DAMGO. Полученные данные указывают на то, что новые пиримидиновые производные тетрагидртебаина также обладают сродством к μ -опиоидным рецепторам. И, как следствие, мы высказали предположение об участии этих рецепторов в механизме анальгетического действия. Чтобы точно утверждать об участии μ -опиоидных рецепторов в механизме анальгетического действия необходимо проводить дополнительные исследования, которые покажут и факт связывания наших молекул с μ -рецепторами, и последующую активацию этих рецепторов. Следующее замечание. В разделе 2.9.3. приведенные результаты цитотоксичности в отношении опухолевых клеток являются первичными. Для того, чтобы посчитать индекс селективности, необходимо дополнительно исследовать цитотоксичность соединений в отношении «нормальных» (не раковых) клеток, а в данной работе «не раковый» контроль не использовался. Результаты проведенного исследования полноценно отражены в разделе «Выводы и заключение». Возможно, стоило добавить отдельный раздел о перспективах, но развитие исследования есть и работа сейчас продолжается. По поводу опечаток я согласна с замечаниями, со всеми, я не буду акцентировать внимание на них.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Максим Сергеевич, удовлетворены ответами на вопросы?

Официальный оппонент – к.х.н. Купрюшкин Максим Сергеевич:

Да, большое спасибо за ответы. Вполне удовлетворен.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо. И так, наступило время дискуссии. Кто хотел бы высказаться по поводу заслушанной работы, защиты?

Член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Иванова:

Уважаемые коллеги, я хотела бы сказать пару слов. Я последние много лет нахожусь в комиссии молодёжных научных работ нашего института, и Анастасия выступала практически

каждый год. И я могу сказать, что это совершенно точно сформировавшийся научный сотрудник, и я считаю, что представленная ее работа сегодня, это подтвердила, и я лично считаю, что она имеет 100% стать кандидатом наук.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо. Еще кто-нибудь хочет что-то сказать?

Член диссертационного совета – д.х.н. Иванов Андрей Викторович:

А у вас не обязательно?

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Нет, у нас обязательно, если кто-то против.

Ну тогда опять же, попытаюсь резюмировать. Представлена большая синтетическая работа. С очень непростыми исходными соединениями. Сделано много трансформаций. Безусловно, хотелось бы увидеть больше биологии, и я надеюсь, что она появится в продолжении этой работы. Но к сути нашей нынешней защиты это не имеет особого значения. А имеет значение то, что вообще показана принципиальная перспективность исследования в этом направлении. Я буду голосовать «за». Это на мой взгляд полностью сформировавшийся исследователь, кандидат химических наук, и призываю присоединиться к этому остальных членов диссертационного совета.

Так, теперь у нас заключительное слово.

Финке Анастасия Олеговна:

Я буду краткой. Конечно, в первую очередь, хотелось бы поблагодарить своего научного руководителя Эльвиру Эдуардовну, за помощь на всех этапах этой работы, за поддержку, за ценные советы, за опыт. И вообще, за благоприятную атмосферу и сотрудничество. Я хотела бы поблагодарить Миронова Максима Евгеньевича, своего первого научного руководителя, под руководством которого я выполняла дипломную работу, и который научил меня абсолютно всем экспериментальным навыкам. И именно благодаря этому новая тема оказалась для меня чуть легче, потому что все экспериментальные навыки уже были при мне, и мне легко было адаптироваться к новым объектам. Я также благодарна коллективу лаборатории медицинской химии, в которой я работаю за дружественную рабочую атмосферу и за поддержку. Я хотела бы поблагодарить сотрудников центра коллективного пользования за все физико-химические данные при описании соединений, которые я использовала. Сотрудникам группы ЯМР Скоровой Анне Борисовне и Кандауровой Вере Васильевне, сотрудникам группы масс-спектрометрии, оптической спектроскопии и сотрудникам лаборатории микроанализа НИОХ СО РАН. Но особо я хотела бы выделить благодарность Вячеславу Ивановичу Краснову, который очень детально и тщательно подошел к моей работе и записывал все двумерные ЯМР спектры, помогал с расшифровкой и советовал при установлении строения, в каких-то спорных моментах... всегда советовал и помогал, и спасибо ему большое! Также я хотела бы поблагодарить официальных оппонентов - Моисеева

Сергея Константиновича и Купрюшкина Максима Сергеевича, за то, что согласились быть оппонентами данной работы. И хотела бы поблагодарить всех своих друзей, которые сегодня меня пришли поддержать. Спасибо!

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Переходим к голосованию. Комиссия у нас уже есть. За исключением одной замены - руководителя соискателя Шульц Эльвиру Эдуардовну предлагается заменить на Харитонов Юрия Викторовича. Кто «за»? «Против», «воздержались»? Ну, прошу комиссию приступить к работе.

Член диссертационного совета – д.х.н. Харитонов Юрий Викторович:

Так, торжественный момент! Статистические данные остались те же, что и в прошлый раз, а именно: присутствовало на заседании 17, по профилю диссертации – 15, роздано – 17, осталось не розданных – 4, все оказались в урне и все «за». Поздравляем!

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Подождите, рано поздравлять, вначале надо утвердить. Кто за утверждение протокола счетной комиссии? Против, воздержался? А вот теперь поздравляем!

И так, переходим к проекту заключения.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна:

Ну вопрос один: проект рассылался. Есть ли замечания к нему, предложения, правки какие-то? Кто за то, чтобы принять его как рабочий? Против? Нет. Воздержались?

Все единогласно, спасибо!

Председатель диссертационного совета
д.х.н., профессор РАН

Учёный секретарь диссертационного совета
д.х.н.



Волчо К.П.

Лузина О.А.