

Отзыв
на автореферат диссертации Финке Анастасии Олеговны
«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

Диссертационная работа Финке Анастасии Олеговны посвящена разработке эффективных методов синтеза производных алкалоидов синоменина и тебаина, содержащих гетероциклические (триазольные и пиримидиновые) заместители в ароматическом цикле А и трифторметильную группу в цикле В.

Актуальность работы определяется значительными успехами по поиску и применению терапевтически значимых алкалоидов, которые обладают широким спектром действия и используются в качестве противоопухолевых, обезболивающих, антигипертензивных, сосудоуживающих, антихолинергических и др. лекарственных средств. Особое внимание среди класса этих соединений уделяется химии алкалоидов морфинового ряда, в частности производным синоменина и тебаина, среди которых продолжают активные поиски новых агентов с селективностью биологического действия.

В связи с этим, исследования, выполненные соискателем и направленные на разработку новых модифицированных аналогов синоменина и тебаина, а также изучения их биологической активности, представляются весьма актуальными.

При выполнении работы соискателем решен комплекс задач, позволивший выявить закономерности и особенности синтетических превращений производных синоменина и С-мостиковых тетрагидротебаинов, приводящие к изомерным α, β -ацетиленовым кетонам; открыть новые возможности селективной модификации алкалоидов изохинолинового типа и расширить теоретические представления о химических свойствах функционально замещенных алкинилкетонов.

Во-первых, соискателем впервые осуществлена селективная модификация 4-О-метилсиноменина и 6,14-эндо-этенон-[N'-фенил-(7 α ,8 α -пирролидин-2',5'-дионо)]тетрагидротебаина с введением 1,2,3-триазольного гетероциклического заместителя в положение С-1 морфинанового остова на основе CuAAC-реакции 1-этинилпроизводных алкалоидов с азидами различной природы. Во-вторых, предложены эффективные подходы к синтезу изомерных α, β -ацетиленовых кетонов 4-О-метилсиноменина и 6,14-эндо-этенотетрагидротебаина, представляющие широкие возможности для дальнейших модификаций структуры данных алкалоидов. В-третьих, получены новые производные ряда 1-(6-арилпиримидин-4-ил)-6,14-эндо-этенотетрагидротебаина и 1-(6-арилпиримидин-4-ил)-4-О-метилсиноменина циклоконденсацией региоизомерных алкинилкетонов с гидрохлоридами амидинов, в том числе методом «one-pot»; новые пиримидиновые производные 7,8-[N'-(фенил-(2' α -гидрокси-5'-оксопирролидино))]-6,14-эндо-этенотетрагидротебаина селективным восстановлением N'-фенилсукцинимидного фрагмента и новые пиримидиновые производные 7,8-[N'-(фенилдиоксопирролидино)]-6,14-эндо-этенотебаина О-деметилованием соответствующих производных тетрагидротебаина. Также предложены эффективные способы введения трифторметильной группы по положению С-6 4-О-метилсиноменина и 14-гидрокси Кодеина, что открывает дополнительные возможности для направленных модификаций известных алкалоидов и получения селективных биологически активных агентов на их основе.


Работа является законченной и выполнена на высоком научном уровне. Выводы и основные научные положения диссертации основаны на обширных экспериментальных данных. Достоверность результатов исследования не вызывает сомнений, так как в работе были использованы современные методы физико-химического анализа. Практическая значимость данной диссертационной работы находит отражение в обнаружении перспективных

соединений, проявивших в испытаниях *in vitro* и *in vivo* обезболивающее действие и селективную цитотоксичность в отношении клеток рака молочной железы. Содержание автореферата хорошо отражает суть выполненных автором исследований, опубликованных в 2 статьях в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, и 5 сообщений в виде тезисов докладов.


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.

Таким образом, диссертационная работа Финке Анастасии Олеговны «Разработка каталитических методов синтеза триазольных, пиримидиновых и трифторметильных производных полициклических алкалоидов изохинолинового типа – синоменина и тебаина» по актуальности, оригинальности постановки научных задач и их решению, практической значимости, опубликованности в научных изданиях соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Старший научный сотрудник научно-производственного центра «ХимФармСинтез»
Института биоорганической химии НАН Беларуси,
кандидат химических наук

 Т.С. Божок

Зам. директора Института биоорганической химии НАН Беларуси, начальник научно-производственного центра «ХимФармСинтез»,
доктор химических наук, чл.-корр.

 Е.Н. Калиниченко

29.08.2022 г.

